

THÈSE 731

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement le 28 Juin 1951

PAR

Jacqueline LAURIAT

Née le 6 Mars 1914, à Bagnères-de-Luchon (Hte-Garonne)

L'ISOCHONDODENDRINE

Alcaloïde du Parreira Brava

ESSAI CLINIQUE

Président : M. JOANNON, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR
289, RUE SAINT-JACQUES, 289

—
1951

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement le 28 Juin 1951

PAR

Jacqueline LAURIAT

Née le 6 Mars 1914, à Bagnères-de-Luchon (Hte-Garonne)

L'ISOCHONDODENDRINE

Alcaloïde du Parreira Brava

ESSAI CLINIQUE

Président : M. JOANNON, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR
289, RUE SAINT-JACQUES, 289

—
1951

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Basset, Baudouin, Brindeau, E. Brumpt, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillaïn, Hartmann, Laïgnel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mulon, Ombredanne, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon.

DOYEN

Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSESSEUR

Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	Olivier (E.)
Anatomie pathologique	Leroux (R.)
Bactériologie	Gastinel (P.)
Biologie médicale	Verne (J.)
Cancérologie médicale et sociale	Huguenin (R.)
Carcinologie	Oberling (C.)
Chimie médicale	Polonovski (M.)
Cliniques chirurgicales	Brocq (P.)
	Hôtel-Dieu
	Saint-Antoine
	Salpêtrière
	Cochin
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	Mondor (H.)
	Quénu (J.)
Clinique de cardiologie	Mezle d'Aubigné (R.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	Donzelot (E.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	Fèvre (M.)
Clinique de la tuberculose	Monod (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	Bernard (E.)
	Petit - Dutailis (D.)
Clinique de puériculture	Lelong (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	Gougerot (H.)
Clinique des maladies du sang	Chevallier (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	Alajouanine (T.)
Clinique des maladies des enfants	Debré (R.)
Clinique des maladies infectieuses	Mollaret (F.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	Delay (J.)
Clinique gynécologique	Mocquot (P.)
	Hôtel-Dieu
Cliniques médicales	Bénard (H.)
	Bichat
	Cochin
	Pitié
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	Lian (C.)
Clinique médicale propédeutique	Justin - Besançon (L.)
	Pasteur Vallery-Radot (L.)
Cliniques obstétricales	Lantuejoul (P.)
	Baudelocque
	Port-Royal
Clinique ophtalmologique	Portes (L.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	Velter (E.)
Clinique physico-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	Lemaître (F.)
Clinique psychiatrique infantile	Richet (C.)
Clinique rhumatologique	Heuyer (C.)
	Coste (F.)

Clinique stomatologique	Dechaume (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	Sénèque (J.)
Clinique thérapeutique médicale	Chabrol (E.)
Clinique urologique	Fey (B.)
Embryologie	Giroud (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Bariéty (M.)
Histologie	Champy (C.)
Hygiène et clinique de la première enfance	Cathala (J.)
Hygiène et médecine préventive	Jeannon (C.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Piédelièvre (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Gailliard (H.)
Pathologie chirurgicale	De Gaudart d'Al- laines (F.)
Pathologie exotique	Lavier (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	Lemaire (A.)
Pathologie médicale	Moreau (R.)
Pathologie et thérapeutique générales	De Gennes (L.)
Pharmacologie et matière médicale	Hazard (R.)
Physiologie	Binet (L.)
Physique médicale	Strohl (A.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale	Moulouguet (P.)
Thérapeutique	Turpin (R.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	Cordier (J.-C.) Pr. s. ch.	Obstétrique	Merger (R.) Ravina (J.) Varangot (J.)
	Debeyre (J.)		Offret (G.)
	Delmas (A.)		Desvignes (P.)
Anatomie patholo- gique	Gauthier-Villars (Mlle P.) Pr.s.ch.	Ophtalmologie	Halphen (E.)
	Busser (F.)		Pr. s. ch.
	Fasquelle (R.)		Maduro (R.)
Bactériologie	Nénot (A.)	Oto - rhino - la- ryngologie	Brumpt (L.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)		Chabaud
	Ettori (J.)		Aboulker (P.)
	Pr. s. ch.	Parasitologie	Baumann (J.)
Chimie médicale.	Jayle (M.-F.)		Gosset (J.)
	Pr. s. ch.		Huguier (J.)
	Schapira (G.)	Parasitologie co- loniale	Laurence (G.)
Dermato - Syphi- lographie	Degos (R.)		Léger (L.)
	Bulliard (H.)		Olivier (Cl.)
	Pr. s. ch.	Pathologie chirur- gicale	Padovani (P.)
Histologie	Coujard (R.)		Poilleux (M.)
	Desclaux (P.)		Roux (M.)
Hydrologie	Debray (C.)	Pathologie expé- rimentale	Rudler (J.-C.)
	Boyer (J.)		Verne (J.-M.)
	Deparis (M.)	Pathologie médi- cale	Merklen (P.)
Médecine légale..	Derobert (L.)		Bernard (J.)
	Gaultier (J.)		Boudin (G.)
Neurochirurgie ..	N...	Pathologie médi- cale	Castaigne (P.)
	Sèze (S. de)		Conte (M.)
	Grasset (J.)		Decourt (J.)
Neurologie	Lepage (F.)	Pathologie médi- cale	Demart (A.)
	Mayer (M.)		

	MM.		MM.
Pathologie m cale	Dreyfus (Gilbert)	Physiologie	Bargeton (D.)
	Fauvert (R.)	Physique médicale	Parrot (J.-L.)
	Hamburger (J.)		Dognon (A.)
	Kourilsky (R.)		Pr. s. ch.
	Lamy (M.)		Djournon (A.)
	Maurie (G.)	Psychiatrie	Gougerot (L.)
	Milliez (P.)		Baruk (H.)
	Perrault (M.)	Psychiatrie infan- tile	Michaux (L.)
	Rambert (P.)	Stomatologie	Chaput (Mme A.)
	Thieffry (St.)	Thérapeutique ...	Brouet (chargé de l'enseignement)
Pédiatrie	Turiaf (J.)	Urologie	Kuss (R.)
Pharmacologie	Laplane (R.)		
	Marie (J.)		
	Lévy (Mlle J.)		
	Pr. s. ch.		
	Cheyrol (J.-H.)		

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES
RAPPELES A L'EXERCICE
POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. Basset (A.) (Pathologie chirurgicale), Brindeau (A.) (Obstétrique)
Gatellier (J.) (Clinique chirurgicale), Le Lorier (V.) (Obstétrique)
Vaulescal (R.) (Obstétrique)

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgi- cale	Ameline (A.)	Clinique médicale	Marchal (G.)
	Funck - Brentano (P.)		Mouquin (M.)
	Ménégaux (G.)		Soulié (E.)
	Patel (J.)	Clinique obstétri- cale	Digonnet (L.)
	Sicard (A.)		Eccalle (G.)
Clinique médicale	Boulin (R.)	Clinique ophtal- mologique	Lacomme (M.)
	Brouet (G.)		Sureau (M.)
	Cachera (R.)	Clinique oto-rhi- no - laryngolo- gique	Renard (G.)
	Delarue (A.)		Aubin (A.)
	Garcin (J.)	Clinique urologi- que	Couvelaire (R.)
	Haguenau (M.)		
	Lenègre (J.)		

	MM.
Secrétaire de la Faculté ..	Morel (J.)
Secrétaire-adjoint	Mlle Chaintreuil (G.)
Bibliothécaire en Chef	Docteur Hahn (A.)
Bibliothécaires	Mlles Dumaitre (P.), Goichon (A.-M.)
	Laurent (H.), Le Noir (G.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

AUX MIENS

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JOANNON
Professeur de la Chaire d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

*qui m'a guidée, conseillée, et m'a
fait le grand honneur d'accepter la
présidence de cette Thèse.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AUBERTIN (*in Memoriam*)

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY (*in Memoriam*)

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOSSET (*in Memoriam*)

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CATHALA

MONSIEUR LE DOCTEUR ROUX-BERGER

Externat

MONSIEUR LE DOCTEUR KUSS

MONSIEUR LE PROFESSEUR AUBERTIN (*in Memoriam*)

MONSIEUR LE DOCTEUR TIXIER

AVANT-PROPOS

Nous nous proposons, dans ce travail, d'exposer quelques effets pharmacologiques et cliniques observés après l'administration d'un alcaloïde d'origine brésilienne dont l'usage, croyons-nous, est original en France : l'Isochondodendrine.

A l'époque où nous avons entrepris cette étude, c'est-à-dire au cours de l'été 1950, nous ne connaissions que la publication « princeps » du brésilien Seba, relatant l'influence heureuse de l'Isochondodendrine dans les manifestations douloureuses des dysménorrhées banales. Nous avons eu à notre disposition une certaine quantité de substance active grâce à l'obligeance du Docteur IWENICKI (1).

L'Isochondodendrine, comme d'ailleurs les autres alcaloïdes du *Parreira Brava*, était ignorée en Europe, au moins quant à la possibilité de son application thérapeutique. Cependant, deux Allemands, Scholtz et Faltis, il y a 40 ans, puis un Anglais, King, en 1940, lui ont consacré de vastes investigations chimiques consignées en d'abondants mémoires.

Ces chercheurs avaient été frappés par la richesse du *Parreira Brava*, plus exactement de la variété botanique « *Chondodendron Platyphyllum* », en alcaloïdes pharmacologiquement actifs.

A côté de substances faiblement curarisantes (bébec-

(1) Nous remercions ici avec le Docteur IWENICKI, le Professeur GLEY, les Docteurs DUPONCHEL et LANGER, ainsi que les membres des Services Techniques des Laboratoires ROUSSEL qui nous ont aidée et guidée dans notre tâche.

rine), dont la présence expliquait le maniement ancestral de cette plante par les Indiens du Brésil, ils isolèrent d'autres alcaloïdes non-curarisants et les étiquetèrent momentanément comme des curiosités chimiques.

C'est bien à Seba que revient le mérite d'avoir tenté l'application en clinique de certains de ces derniers et d'avoir ainsi fait connaître les vertus spasmolytiques de l'Isochondodendrine.

Nous avons eu la bonne fortune de participer aux essais préliminaires de cet alcaloïde, et de pouvoir réunir en quelques mois des observations cliniques d'appartenances variées touchant des malades qui relèvent de la gynécologie, de la médecine générale, de la chirurgie et de l'obstétrique. L'essentiel de ces observations a été recueilli dans les Services de MM. GRANJON, CHAZEL, MAMOU, THIERRY, J.-P. VERNES et de quelques autres spécialistes. Nous les remercions très vivement de l'amabilité avec laquelle ils nous ont confié les documents incorporés dans ce modeste ouvrage.

HISTORIQUE

Décrire une histoire simple de l'Isochondodendrine, alcaloïde admis aux honneurs de la Thérapeutique, n'est pas une tâche possible. Car cette histoire est, on le verra plus loin, celle des curares. L'alcaloïde en question, perdu au milieu de la masse de ses congénères, dans la racine ou la tige de plantes dont la classification botanique elle-même n'est pas absolument codifiée, dont les habitats géographiques ne sont pas rigoureusement circonscrits, a connu sans doute un premier usage empirique entre les mains des Indiens des régions Nord-Est de Rio-de-Janeiro, qui se servaient d'infusions d'« Abutua-Abutua » comme fébrifuge, et calmant de troubles urinaires où dominait probablement l'élément spastique.

« Abutua-Abutua » désignait, en langage autochtone, la poudre sèche de racines de « bush-ropes », lianes géantes croissant en abondance dans la région qui s'étend de Rio à Bahia. Les premiers botanistes qui s'aventurèrent en ces pays, dès après la conquête ibérique, parlèrent de Radix « Pareira » Brava (ou mieux « Parreira », selon l'orthographe portugaise).

La poudre de Radix Parreira Brava passa les frontières brésiliennes du moment, traversa Mexico et les Antilles, parvint en Europe où elle trouva des consommateurs. C'était une « drogue », un des innombrables simples dont la pharmacie naissante des apothicaires se montrait fort friande. Mais on ne savait pas son origine végétale, on ignorait s'il s'agissait d'une seule ou de plusieurs racines ou tiges, on était encore beaucoup plus loin d'imaginer que cette ma-

tière bénéfique présentait avec les curares mortels des belliqueux indiens de l'Amazonie un voisinage chimique proche de la *gémellité*.

Pourtant, à ce dernier propos, dans l'histoire du curare, remarquablement condensée par Mc Intyre, qui fait appel aux textes authentiques des explorateurs et des pionniers des siècles passés, on ne trouve pas trace d'une allusion à des poisons de flèches dont se seraient servis les Indiens des régions sud-brésiliennes où dominent les *Chondodendrons* fournisseurs du *Parreira Brava*.

L'utilisation que pouvaient faire autrefois les indigènes de la racine de ces *Chondodendrons* à des fins guerrières, reste problématique, car il semble certain qu'ils aient préféré au *Parreira Brava* des poisons plus sûrs, puisque aussi bien ils disposaient, dans les vastes espaces qui s'étendent de l'Amazonie au Rio-de-la-Plata, d'une inépuisable variété de curares hautement toxiques.

Il faut indiquer cependant que les Indiens Warrau de la Guyane anglaise, dont les embuscades coûtèrent si cher aux conquérants, empoisonnaient leurs flèches avec des extraits de *Chondodendron Candicans*, l'une des sources connues de l'iso-*Chondodendrine*. On sait aujourd'hui que l'alkaloïde y voisine avec d'authentiques curares toxiques, et les informations martiales, romancées par Jenman et Sandwith, n'entachent pas le passé paisible du *Radix Parreira Brava*.

Ajoutons ici quelques données géographiques propres à dissocier le destin de la drogue de celui des curares de chasse et de guerre.

La distribution géographique de *Chondodendron Platyphyllum* et *Chondodendron Microphyllum*, sources de l'iso-*Chondodendrine* et fournisseurs essentiels du *Parreira Brava*, n'est pas celle de *Chondodendron Tomentosum* et de *Strychnos Toxicaria*, d'où l'on tire les curares dont les Indiens avaient fait une arme mortelle.

Ces derniers, sur la carte du Continent sud-américain, peuplent le vaste réseau du fleuve Amazone dont ils débordent les branches occidentales, au delà de la Cordillère des Andes, vers les côtes du Pacifique, en Colombie, en Equateur et au Pérou.

Leurs représentants les plus méridionaux, qui semblent



- X CURARES DE GUERRE (Ch. tomentosum, S. Toxicaria).
- ▨ CHONDODENDRON PLATYPHYLLUM
- CHONDODENDRON MICROPHYLLUM
- ◇ CHONDODENDRON CANDICANS

déjà n'appartenir plus qu'à des groupes isolés, se retrouvent aux abords du lac Titicaca et du Mont Illimani.

On ne sait encore si l'on pourrait récolter de la Turbo-curarine à partir des espèces de Chondodendrons natifs du plateau du Matto-Grosso, dernière « terra incognita ».

Or, ce centre géographique, qui marquerait hypothétiquement la limite inférieure des « curares de guerre » est largement au Nord des zones sud-brésiliennes où l'on récolte en abondance Chondodendron Platyphyllum et Chondodendron Microphyllum.

Enfin, et pour anticiper, la chimie a fait le reste en permettant l'isolement, puis l'étude des alcaloïdes du Parreira Brava, bebeerines, chondrines, isochondodendrines (1), coclaurines, dont aucun n'est curarisant à l'état naturel. Il faut une méthylation pour transformer la bebeerine en un curarisant vraiment nocif, et tout porte à croire que les Indiens des régions de Rio et de Bahia n'avaient aucun moyen de créer à partir de la bebeerine un curarisant dont ils se seraient servis comme d'une arme, à l'instar de leur congénères des rives de l'Amazone.

Ainsi, le groupe des alcaloïdes du Parreira Brava apparaît-il dégagé, pour le biochimiste de nos jours, du groupe général des curares. Il y a de l'insuffisance de renseignements botaniques, les spécialistes n'ayant pas encore classifié les lianes géantes d'Amérique du Sud, si le Parreira Brava s'est trouvé mêlé aux recherches qui ont abouti à l'isolement et à la connaissance des drogues curarisantes. Ce sont en fait les chimistes qui ont apporté la clarté, en obligeant à reconsidérer une systématique incomplète ou inexacte. Mais il reste que l'enfantement de cette classification, laquelle exigea plusieurs siècles, ne s'est pas fait sans douleur. Nous en rappelons ci-après les principales étapes.

*
* *

On retrouve dans l'Histoire Générale des drogues écrite en 1694 par Pomet (p. 69), une première allusion au Parreira Brava : l'auteur indique que la drogue a été apportée

(1) On ne sait encore s'il faut écrire : Chondodendrine ou Chondodendrine. Nous nous rallions à l'orthographe adoptée par Seba.

en Europe par des Portugais et qu'elle provenait du Mexique, des Antilles et du Brésil. L'information, telle quelle, ne faisait que retracer purement et simplement une ligne de transit, dont le point de départ était le Brésil ; on sait aujourd'hui que *Chondodendron Platyphyllum* n'est ni mexicain, ni antillais.

Pomet disait déjà les bienfaits du Parreira Brava dans le traitement des calculs.

Pourtant, quelque temps avant, Piso, en 1648, (*De facultatibus simplicium*, 4-94) et Marggrav (*Historia plantarum* 1-25) avaient décrit le Caapeba, plante du nouveau Continent à laquelle ils attribuaient des propriétés thérapeutiques fort semblables à celles que Pomet devait conférer plus tard au Parreira Brava.

King, dans son mémoire, fait bien remarquer que la confusion s'est prolongée pendant de longues années par la faute de Linné (1753) qui avait appelé le Caapeba : *Cissampelos Parreira*, entretenant ainsi une cause d'erreur nominale.

Les importateurs des 150 dernières années semblent donc avoir trafiqué des Parreiras en général, sans se soucier d'une classification botanique, alors inexistante, et la variété des échantillons qui pouvait tomber entre des mains inaverties a probablement découragé tous essais de travail chimique sérieux.

Si l'on en croit McIntyre (in « Curare » 1947), une autre erreur avait été commise par Hanbury (« on Parreira Brava », *Pharm. Journ.* 4, 81 et 102, 1873) qui avait reçu de Rio, à la fois du Parreira Brava, et des spécimens botaniques de *Chondodendron Tomentosum*, producteur de curare de guerre où domine la d-tubocurarine, et avait attribué à cette dernière espèce le rôle de source unique de Parreira Brava.

Au début de ce siècle, donc, on connaissait de fort longtemps une drogue dénommée Parreira Brava, ou en langage indigène *Abutua-Abutua*, s'offrant au regard sous la forme de racine sèche entière ou divisée, dont l'origine botanique vraie était obscure, et dont l'utilisation thérapeutique ne devait qu'à l'empirisme des Indiens. Cela explique son caractère flou et généralisé. C'est ainsi que dans le « *Dictionaria das plantas uteis do estado de Sao-Paulo* »,

le Parreira Brava est indiqué comme étant utilisé « en bains contre les hernies », tandis que le classique traité de Perrot (Edition 1943, p. 873) signale l'emploi du Parreira « comme tonique et diurétique dans le catarrhe vésical ». De leur côté, Lebeau et Courtois, résumant dans leur traité de Pharmacie chimique (1945) le travail de King, assignent au Parreira Brava un « rôle fébrifuge ».

C'est à Scholtz que revient le mérite d'avoir éclairé d'une première lumière la nature des composants chimiques du Parreira Brava dans une série de mémoires publiés de 1896 à 1910. La querelle qu'il entretint, à ce propos, avec Faltis, ne fut pas infructueuse, puisque les deux chercheurs s'acharnant à s'affirmer réciproquement la solidité de leurs conceptions, furent conduits à pousser le problème à fond en utilisant les procédés d'isolement et de caractérisation chimiques les plus fins. Ils reconnurent d'abord dans Parreira Brava la présence d'un alcaloïde, la bebeerine dont la méthylation fournit un curarisant hautement actif que son comportement pharmacologique apparente très étroitement à la d-tubocurarine.

Scholtz a donné, d'autre part, la description d'un autre alcaloïde tiré de la même source, qu'il appelle chondrine puis Isobebeerine et enfin Isochondrodendrine et qu'on peut identifier maintenant à l'Isochondrodendrine. Il semble bien en définitive, que cet auteur puisse revendiquer la paternité du premier isolement chimique de l'alcaloïde auquel nous nous intéressons.

Cependant, les travaux en question n'avaient pas, pour autant, clarifié le problème de la classification botanique, et Scholtz lui-même, lorsqu'il écrivait textuellement dans les premières lignes d'un de ses mémoires, que « la racine de Parreira (*chondrodendron tomentosum*) contient 4 alcaloïdes : la d-bebeerine, la l-bebeerine, la bebeerine racémique et la chondrodine (1) », commettait lui aussi, la confusion entre Parreira et *Chondrodendron tomentosum*.

Diels (in Engler Pflanzenrich, 1910, 4, 41) considère que Parreira Brava est d'origine strictement brésilienne, alors que *Chondrodendron tomentosum* ne provient pas de

(1) La Chondrodine citée ici, appelée par Faltis Isobebeerine, est l'Isochondrodendrine.

ce pays, et qu'au contraire, *Chondodendron Platyphyllum* et *Chondodendron Microphyllum* se trouvent en abondance dans les régions de Rio et de Bahia.

Mais il a fallu attendre le travail de Krukoff et Smith (Bull. Torrey Bot. Club, 64, 401, 1937) pour obtenir la certitude que le *Parreira Brava*, au moins tel qu'on le connaissait par son emploi thérapeutique empirique et par les travaux de Scholtz et Faltis, dérivait seulement de *Chondodendrons* brésiliens et plus particulièrement de *Chondodendron Platyphyllum*.

Enfin, l'excellent travail de King (Journ. Chem. Soc. 737, 1940) en même temps qu'il complétait les premières recherches des Allemands, a donné toutes les précisions voulues sur les différents alcaloïdes qu'on peut extraire des *Chondodendrons* *Platyphyllum*, *Microphyllum* et *Candicans*, sur les lieux de récolte de ces plantes, et sur la partie du végétal d'où l'on obtient les meilleurs rendements d'extraction. Ce faisant, il dissociait une fois pour toutes ce groupe d'alcaloïdes de celui, beaucoup mieux connu alors, des « curares de guerre », dont la source fondamentale reste *Chondodendron Tomentosum* et *Strychnos Toxicaria*.



Chondodendron platyphyllum (St. Hil.) Miers
segundo a "Flora Brasiliensis" vol. XIII, 1, tab. 48, sub *Botryopsis platyphylla*

Habito e análise.

- 1 - Botão masculino. 2 - Flor ♂ aberta. 3 - Flor seccionada longitudinalmente.
4 - Perianto estendido mostrando os 6 sépalos interiores e os 6 pétalos.
5 - Cálice, vista basal. 6 - Androceu, vista lateral. 7 - Androceu, visto de cima.
8 - Diagrama floral. 9 - Estame isolado.

Chondodendron Platyphyllum (St. Hilaire) - Miers. D'après la
"Flora Brasiliensis", vol. XIII, 1, 48, sub *Botryopsis platyphylla*.

Description et Analyse: 1. bouton mâle; 2. fleur mâle ouverte;
3. section longitudinale de la fleur; 4. corolle ouverte montrant les
6 sépales internes et les 6 pétales; 5. calice, vue inférieure; 6. appa-
reil sexuel mâle, vue latérale; 7. appareil sexuel mâle, vue du
haut; 8. diagramme de la fleur; 9. étamine isolée.

BOTANIQUE

Nous désirons simplement indiquer dans ce court paragraphe que *Chondodendron Platyphyllum* et *Chondodendron Microphyllum*, sources habituelles du Parreira Brava, appartiennent à la famille des Ménispermacées (Miers).

On trouvera, ci-joint, une reproduction photostatique de la plante. (*Chondodendron Platyphyllum*, Rio).

Ses caractéristiques pharmacognostiques sont assez éloignées de celles des *Strychnos* et de *Chondodendron Tomentosum*, tous fournisseurs de curares, pour qu'aujourd'hui une confusion puisse subsister. Redisons donc que si l'incertitude a longtemps plané sur l'élaboration possible de curares toxiques par *Chondodendron Platyphyllum*, c'est parce qu'on ne connaissait ce dernier qu'à travers le Parreira Brava dont Manbury avait fait la racine de *Chondodendron Tomentosum*.

Chondodendron Candicans est assez proche des deux variétés, mais son habitat (Guyane anglaise exclusivement) met toute erreur hors de question.

CHIMIE

La chimie des alcaloïdes du curare et de ses homologues tirés des lianes géantes du Sud-Amérique semble bien être née avec les recherches de Boussingault et Roulin, travaillant en 1827 à l'Institut Scientifique que l'explorateur Humboldt avait créé à Bogota. Humboldt, à la fois découvreur de terres nouvelles, homme de science et philosophe, avait défriché les régions inconnues de l'Amazonie au prix de mille dangers, et, ancien condisciple de Gay-Lussac, s'était passionné à l'étude du fameux venin des flèches.

A cette époque lointaine, Boussingault et Roulin n'allèrent pas très avant dans l'identification chimique du curare ; ils eurent, toutefois, le mérite de différencier le principe toxique de la strychnine que Pelletier et Caventou venaient de décrire quelque temps auparavant.

Avec eux, le problème était posé aux chercheurs : Sachs, en 1878, risquait une formule de constitution : C 18, H 35, N, pour le poison des flèches indiennes. Cette composition moléculaire, quoique inexacte, représentait cependant une intéressante approximation lorsqu'on la compare avec les formules actuellement admises.

Les premiers travaux qui jetèrent vraiment quelque lumière sur la chimie de ces principes plus ou moins toxiques sont dus à Boehm (de 1886 à 1897). Il fit la différence entre curare-en-calbasse, curare-en-pot et curare-en-tube, établit l'existence d'alcaloïdes tertiaires dans les deux dernières, ceux-ci n'ayant pas ou peu de pouvoir curarisant. Il isola la curarine, la protocurarine et la tubocurarine, fournissant pour chaque alcaloïde une formule développée; on allait vérifier plus tard que ces formules étaient inexactes.

Victime de l'erreur du moment, et cherchant le curare dans le Parreira Brava, Scholtz devait décrire au début de ce siècle, sous le nom de « chondrine » l'alcaloïde qui nous intéresse dans cet ouvrage, mais il en donnait une formule erronée, n'ayant pas entrevu la constitution centro-symétrique de la molécule. Il indique : C 17, H 19, O 3, N.

Auparavant, Boehm songeait à une structure cyclique, comme l'avait fait Faltis, et proposait la formule : C 36, H 38, O 6, N 2. Scholtz, en 1913, l'adoptait.

Cette composition moléculaire est admise par Lebeau et Courtois, qui désignent l'Isochondodendrine sous le nom de Iso-bebeerine. Ils ne lui reconnaissent pas d'activité optique.

Beaucoup plus récemment, King (1940), Wintersteiner et Dutcher (1943), se sont ralliés à cette dernière formule, mais le premier donne :

- 1) comme source : Chondodendron Microphyllum ;
- 2) comme point de fusion : 291° ;
- 3) comme pouvoir rotatoire : $+ 115^{\circ}$;

cependant que les seconds indiquent :

- 1) pour origine : Radix Parreira Bravae .
- 2) pour point de fusion : 300° ;
- 3) pour activité optique : $+ 120^{\circ}$.

« Il était difficile, écrit King dans son mémoire, d'avoir une certitude quant à l'identité de l'Isochondodendrine, car les possibilités de l'isomérisation dans ces alcaloïdes sont nombreuses et cet alcaloïde n'a pas été caractérisé ; de plus, les points de fusion de l'Isochondodendrine et de ses dérivés sont tous au delà de 300° » (1).

Malgré la prudence de ses conclusions, King est bien parvenu à isoler chimiquement et sans doute possible, les alcaloïdes du Parreira Brava, ceux de Chondodendron Platyphyllum, de Chondodendron Microphyllum. De ses recherches, il ressort finalement que l'Isochondodendrine

(1) Selon M. R. Rothstein (communication personnelle à l'auteur), le point de fusion de la d-Isochondodendrine serait en effet largement au-dessus des données de la littérature. Ses recherches doivent faire l'objet d'un mémoire ultérieur.

(variété dextrogyre), alcaloïde non-curarisant, est extraite sélectivement, à côté de la l-bebeerine, de la racine de *Chondodendron Platyphyllum* (Rio ou Bahia).

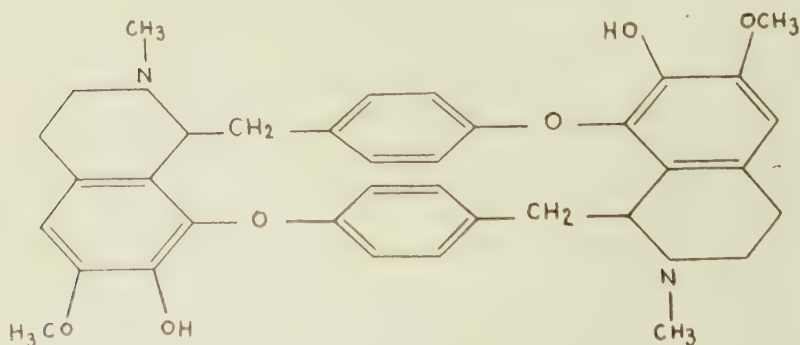
Le sulfate d'Isochondodendrine qui est le sel de l'alcaloïde dont nous nous sommes servi dans ce travail, cristallise en forme de prismes contenant 15 molécules d'eau. La solution aqueuse en est aisée, elle est stérilisable à l'autoclave. Cette solution paraît photo-sensible et jaunit au bout de 6 à 8 mois sans que l'activité physiologique en soit altérée.

RESUMÉ DU MODE DE PRÉPARATION

On part du Parreira Brava provenant de *Chondodendron Platyphyllum* (Rio), on pratique une percolation jusqu'à extraction complète, on concentre et se débarrasse des graisses. Après alcalinisation et précipitation, on extrait le filtrat avec du chloroforme, ce qui donne un résidu sirupeux qu'on dilue à l'alcool méthylique ; on précipite à l'alcali et l'on extrait par ébullition au chloroforme. Les eaux mères méthyl-alcooliques et les bases alcaloïdes sont traitées séparément. Les bases sont neutralisées avec l'acide sulfurique d'où l'on tire le sulfate d'Isochondodendrine qui cristallise.

L'ensemble de l'opération fournit sur la moyenne des échantillons un rendement d'environ 40 grammes de sulfate d'Isochondodendrine pour 1.000 grammes de racine sèche. On isole en même temps la l-bebeerine et, sans doute, un ou deux autres alcaloïdes non encore identifiés.

FORMULE CHIMIQUE DÉVELOPPÉE



d - Isochondodendrine

AUTRES EXTRACTIONS DE L'ISOCHONDODENDRINE

On peut également extraire l'alcaloïde d'autres sources végétales, et King l'a fait, mais avec des rendements beaucoup plus faibles qu'en partant de *Chondodendron Platyphyllum*.

a) De *Chondodendron Microphyllum* — (Brésil) — on obtient 21 à 22 grammes de Sulfate d'Isochondodendrine à partir de 1.000 grammes de racine sèche.

b) De *Chondodendron Candicans* (Guyane anglaise), on peut tirer de 1.000 grammes de tige sèche 12 grammes de sulfate d'Isochondodendrine.

Enfin, le *Radix Parreira Brava* du commerce, tel qu'on peut se le procurer sur le marché brésilien, fournit toujours de la d-Isochondodendrine, mais à des taux extraordinairement variables, les indigènes qui effectuent le ramassage ne faisant aucune différence, s'ils ne sont soigneusement guidés, entre les différentes variétés de *Chondodendrons*.

PHARMACOLOGIE

Ce n'est pas dans les travaux généraux sur la pharmacodynamie des curares que l'on trouverait des informations valables concernant le comportement physiologique de l'Isochondodendrine.

Peut-être s'est-elle trouvée mêlée aux curares qui firent l'objet des expériences préliminaires du siècle dernier. Mais on cherchait alors le poison des plaques terminales motrices, et l'Isochondodendrine passa inaperçue. Pourtant, les chercheurs de cette époque entrevoyaient que les venins des flèches des Indiens sud-américains pouvaient exercer des effets autres que ceux typiquement curarisants et Orfila avait écrit, en 1818, à propos du curare : « Qui sait si un jour un principe alcaloïdique, semblable à la morphine de l'opium ou à la strychnine, pourrait être isolé des venins appartenant à diverses espèces végétales... ».

Ce précurseur admettait donc qu'il pouvait coexister dans les poisons des lianes géantes, à côté des facteurs curarisants, d'autres éléments physiologiquement actifs, dont l'influence s'exercerait sur des systèmes anatomo-physiologiques différents des plaques motrices. On devait contrôler, beaucoup plus tard, que les alcaloïdes quaternaires curarisants possèdent, outre leur action périphérique spécifique, une action centrale, mais celle-ci est difficile à mettre en évidence, puisqu'elle est masquée par l'effet paralysant largement plus rapide à se manifester au fur et à mesure qu'on élève les doses.

En définitive, les pharmacologues ne se sont vraiment penchés sur l'Isochondodendrine qu'une fois terminé son isolement chimique, et c'est Gabbe qui en a fait la première étude pharmacodynamique.

Gabbe a fait son travail avec ce qu'il désigne sous le

nom d'Isobebeerine. Le point de fusion de 297° qu'il donne pour la substance essayée ainsi que d'autres caractères physico-chimiques, permet d'assimiler cette Isobebeerine à une Isochondodendrine non absolument pure. Cependant, ses conclusions ont leur place ici. La substance exerce une action dépressive centrale mise en évidence chez le poisson et chez la grenouille. Elle est sans action sur les centres vaso-moteurs, mais les fortes doses agissent à l'inverse de la stimulation du pneumogastrique.

Gabbe concluait que si l'Isobebeerine dispose de propriétés thérapeutiques, ce n'est ni dans le sens diurétique, ni antipyrétique. Il ne repoussait pas l'hypothèse d'une action narcotique aux doses très fortes et il reconnaissait finalement aux dérivés iodobismurés une action du type curare.

Seba, reprenant les essais de Gabbe, a vérifié l'existence de l'effet dépresseur central chez le chien et le lapin; il lui a fallu employer des doses fortes : 25 à 30 mg. kg. chez le chien, et 20 à 25 mg. kg. chez le lapin. Il n'a noté ni sommeil profond, ni analgésie, mais relâchement du tonus avec conservation de l'excitabilité. Il conclut : « Cet effet ressemble plutôt à l'action dépressive des barbituriques ».

Seba a noté, d'autre part, que l'administration chez le chien par voie intra-veineuse, à la dose de 15 à 20 mg. kg. provoque un prurit intense. Il a obtenu chez l'homme, par voie sous-cutanée, la réponse de Lewis, révélatrice de la libération d'histamine. Il n'en fait pas une réaction spécifique et attribue l'histaminogénèse à la structure moléculaire elle-même de l'alcaloïde, qui comporte une architecture di-benzyl-isoquinolinique.

TOXICITÉ EXPÉRIMENTALE

On ne trouve pas dans le travail préliminaire de Seba de recherche précise sur le coefficient thérapeutique de la d-Isochondodendrine. Il indique, lui-même, qu'il a procédé directement en clinique à des essais de tolérance dont il a conclu qu'on pouvait injecter par voie intra-musculaire, sans

aucun inconvénient, 10 mg., et administrer par voie buccale 30 à 60 mg. en une seule fois. On verra, plus loin, que nos propres observations cliniques confirment largement ses vues et qu'il est possible d'injecter 40 mg. dans la journée sans enregistrer le moindre effet secondaire.

*
**

M. le Professeur Gley a bien voulu étudier pour nous la toxicité de la d-Isochondodendrine chez l'animal.

Les essais ont été faits sur le lapin et sur la souris dans le but de déterminer la dose léthale.

1) *Essais chez le lapin* : L'alcaloïde est injecté par voie intra-veineuse sous la forme de son sulfate.

— *Effet de la dose de 80 mg.* (environ 35 mg./kg.) : chute nette de la tête aussitôt après l'injection, abolition du réflexe de Magnus, convulsions, arrêt respiratoire, asphyxie. L'animal se rétablit ensuite sans présenter de séquelles.

— *Effet de la dose unique de 120 mg.* : chute de la tête, convulsions et mort. La dose mortelle chez le lapin, par voie intramusculaire se situe donc entre 80 et 120 mg.

2) *Essais chez la souris*^a : Les essais ont été pratiqués selon la technique habituelle, en utilisant des lots de 5 animaux, par dose, et 5 doses croissantes, soit un total de 25 animaux. On a injecté le sulfate d'Isochondodendrine par voie intra-veineuse dans le sérum physiologique aux doses suivantes :

0,75 mg., 1 mg., 1,25 mg., 1,50 mg. et 2 mg. On obtient en moyenne les résultats ci-après :

0,75	: 5 souris vivantes ;
1	: 4 souris vivantes, une morte ;
1,25	: 4 souris vivantes, une morte ;
1,50	: 2 souris vivantes, 3 mortes ;
2	: 5 souris mortes.

Il a été fait 5 essais identiques à celui-ci en faisant varier l'âge des souris, le régime alimentaire, et en employant 3 préparations d'Isochondodendrine provenant de 3 extractions différentes.

Les chiffres oscillent entre :

— dl : 68 mg./kg.

— dl : 83 mg./kg.

avec des chiffres intermédiaires de 71, 73 et 77,5 mg./kg.

Aux erreurs biologiques près, on peut donc assigner à la dl. 50, chez la souris par voie intraveineuse, la valeur moyenne de 75 mg./kg.

Si l'on veut bien se rappeler que la dose thérapeutique nécessaire pour un adulte, oscille entre 13, 26 et au plus 39 mg. par jour, et par voie intramusculaire, comme nous l'indiquerons dans nos observations cliniques, on est amené à admettre que le coefficient thérapeutique (dose thérapeutique/dose toxique), expression de la marge de sécurité, varie entre 1/100^e et 1/150^e. Encore faut-il insister sur le fait que nos essais chez l'animal ont été pratiqués par la voie intraveineuse, tandis que l'emploi clinique emprunte à la voie intramusculaire. Ce chiffre paraît donc exceptionnellement favorable pour un alcaloïde.

RECHERCHES DES PROPRIÉTÉS CURARISANTES

L'essai (Professeur Gley) est pratiqué, selon la technique habituelle, sur la grenouille (*Rana Esculenta*) (lot de 10 animaux).

Les grenouilles reçoivent une dose de 2 mg. de sulfate d'Isochondrodendrine. Au bout d'une heure, les animaux semblent paralysés. On pratique l'excitation faradique directe du gastrocnémien. *Réponse positive.*

On réalise ensuite l'excitation indirecte par le nerf sciatique. *Réponse normale du gastrocnémien.*

On conclut : *Les excitabilités musculaires directe et indirecte étant conservées, le Sulfate d'Isochondrodendrine ne témoigne pas d'activité curarisante.*

MODIFICATIONS DE L'EXCITABILITÉ DES NERFS
DE LA VIE VÉGÉTATIVE SOUS L'INFLUENCE
DE L'ISOCHONDODENDRINE

L'influence de l'Isochondodendrine injectée par voie musculaire a d'abord été recherchée sur les variations de la pression artérielle.

Voici, résumés, quelques protocoles d'expériences pratiquées au Laboratoire du Professeur Gley :

Action sur la pression artérielle

La pression artérielle a été mesurée par l'intermédiaire du bout central de la carotide gauche. On pratique un enregistrement kymographique.

Pression artérielle du lapin :

- 1 — Lapin femelle, adulte de 2 kg. 650, pelage gris. Anesthésie au Somnifène intraveineux, à raison de 0,4 cc. par kg. de poids.

L'injection de 20 mg. par kilo de poids de Sulfate d'Isochondodendrine, soit 53 mg., provoque une importante chute de la pression artérielle, avec ralentissement cardiaque, se prolongeant pendant plus de 10 minutes.

- 2 — Lapin mâle adulte de 2 kg. 400, pelage gris. Anesthésie à l'éthylméthane par voie gastrique, à raison de 1 gr. 50 par kilo de poids.

L'injection intramusculaire de 20 mg. par kilo de poids de Sulfate d'Isochondodendrine provoque une forte chute de la pression artérielle suivie rapidement de mort en sept minutes.

Pression artérielle du chien :

- 3 — Chien même bâtard, de deux mois, pesant 3 kg. 850. Anesthésie au chloralose intraveineux, à la dose de 0 gr. 10 par kilo de poids.

On injecte alors 40 mg. de Sulfate d'Isochondodendrine par voie intramusculaire. La pression artérielle subit une chute lente, puis remonte ensuite après un laps de temps variable entre 5 et 10 minutes environ.

Une nouvelle injection de Sulfate d'Isochondodendrine dans les mêmes conditions provoque une chute de la pression plus nette encore que la première fois.

4 — Chien mâle bâtard, de deux mois, pesant 2 kg. 200. Anesthésie au chloralose intraveineux, à la dose de 0 gr. 10 par kilo de poids.

L'injection de Sulfate d'Isochondodendrine de 50 mg. en une fois, provoque une chute de la pression artérielle nette. Celle-ci revient progressivement à son taux initial en quelques minutes.

Ces diverses épreuves mettent en évidence une action opposée à celle du système sympathique, avec ralentissement du rythme cardiaque et abaissement de la pression artérielle.

Dans ces conditions, il semblait intéressant de noter les modifications des effets de l'excitation électrique des nerfs para-sympathiques ou de l'action de l'intermédiaire chimique de cette excitation (Acétylcholine).

Action sur le pneumogastrique

a) Excitation pure :

Chien mâle bâtard de 3 mois, pesant 2 kg. 800. Anesthésie au chloralose intraveineux à la dose de 0,10 g. par kilo de poids.

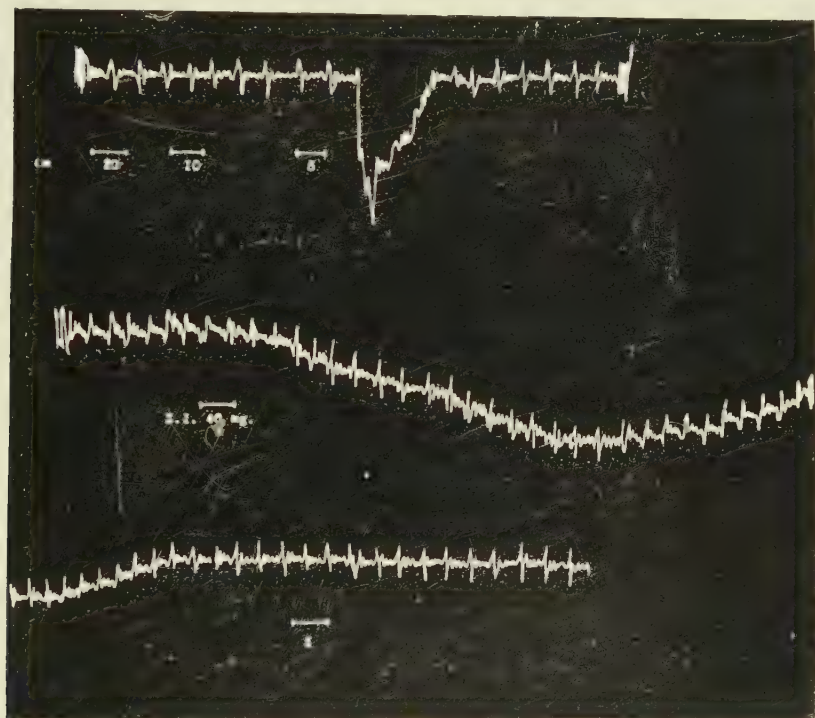
Le bout périphérique du pneumogastrique est excité au faradique. On évalue l'intensité de l'excitation en fonction de l'écartement entre l'enroulement secondaire et la borne. On obtient :

Ecartement en cms : 20, réponse zéro.
10, réponse zéro.
5, réponse +.

On injecte 40 mg. de Sulfate d'Isochondodendrine par voie intramusculaire. On observe une baisse du tracé suivie d'une remontée. A ce moment, l'excitation faradique (5 cms) reste négative (tracé G. 15).

Chien chloralosé. 2 kgs 800.

Excitation faradique du bout périphérique du nerf pneumogastrique.



(Tracé G. 15)

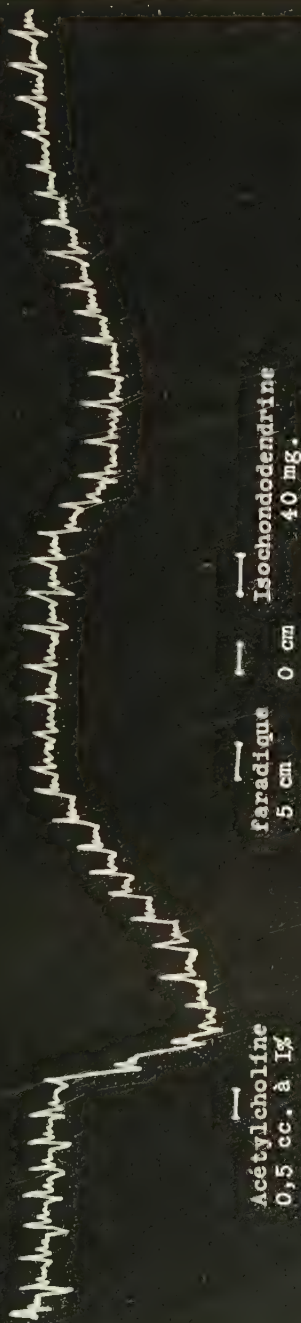
1 A

Chien mâle, 3 Kgs, 850, anesthésié au chloralose.

Excitation du bout périphérique du pneumogastrique - Epreuve à l'acétylcholine.



II A



III A



—

Excitation faradique
0 cm.

—

Acetylcholine
0,5 cc. à 1%

—

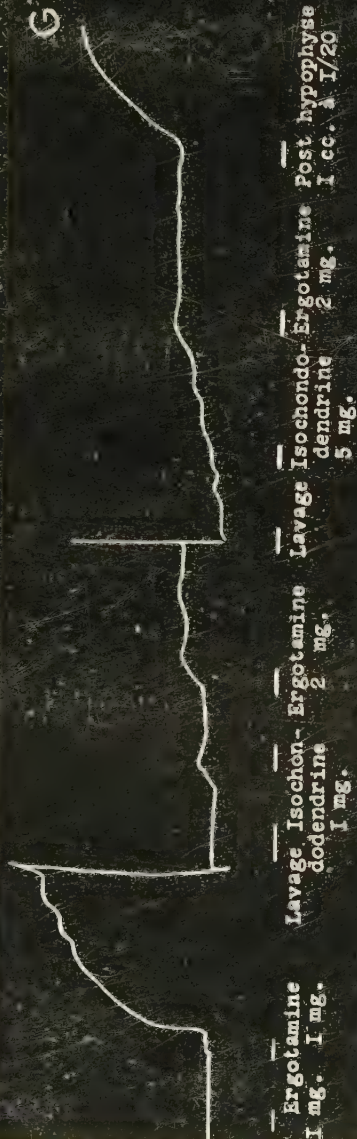
Atropine
4 mg.

—

faradique Acetyl-
choline
0 cm.

0,5 cc. à 1%

G21



Ergotamine 1 mg. 1 mg.
Lavage Isochondro-Ergotamine 1 mg. 1 mg.
Lavage Isochondro-Ergotamine 2 mg. 2 mg.

Action de l' Isochondrodendrine sur l'utérus de cobaye préparé par le tartrate d'ergotamine
Vérification par l'hypophyse

Chien mâle, 2 Kgs, 900.

Anesthésie au chloralose

ACTION SUR LE PNEUMOGASTRIQUE

ACETYLCHOLINE

- EPREUVE A L'ACETYLCHOLINE



Paradique 5 cm
10 minutes

Bain pneumogastrique 5 cm.
10 minutes

Bain pneumogastrique 5 cm.
5 minutes

Paradique 5 cm.

B

uB



Acétylcholine
0,5 cc. à 1%

Isochondrodendrine
50 mg.

Excitation faradique 5 cm.
Acétylcholine 0,5 cc. à 1%

b) *Sulfate d'Isochondodendrine et Acétylcholine* :

Un chien mâle bâtard de deux mois, pesant 3 kg. 850, est anesthésié au chloralose intraveineux à la dose de 0 gr. 10 par kilo de poids.

Le bout périphérique du pneumogastrique est excité au faradique. C'est l'écartement séparant l'enroulement secondaire de la borne qui mesure l'intensité de cette excitation. On obtient les chiffres suivants (valables évidemment pour le matériel employé) :

Ecartement en cms : 20, réponse zéro.
15, réponse zéro.
10, réponse zéro.
5, réponse +.

Une injection de 40 mg. de Sulfate d'Isochondodendrine est alors pratiquée par voie intramusculaire.

A 5 cms d'écartement, l'excitation du bout périphérique du pneumogastrique reste sans réponse (tracé I A).

Le Sulfate d'Isochondodendrine produit une suppression des effets de l'excitation électrique du pneumogastrique.

On pratique alors des injections d'Acétylcholine au taux de 0,01 mg. par cc.

— 1 cc. : Forte chute de pression ;
— 0,5 cc. : Chute de pression.

40 mg. de Sulfate d'Isochondodendrine sont à nouveau injectés (tracé II A).

L'action précédente de l'Isochondodendrine est entièrement conservée.

A titre de vérification :

— 4 mg. d'atropine (1 mg. par kilo de poids) sont injectés. Il s'ensuit une suppression caractéristique de l'action du pneumogastrique et de l'Acétylcholine (tracé III A).

Pour conserver à ces essais toute leur valeur, il a paru nécessaire de s'assurer du rôle du nerf proprement dit.

Seule en effet l'action directe sur le nerf permet de préciser le rôle éventuel de la conduction dans la genèse de ce phénomène.

c) *Action de contact sur le pneumogastrique :*

Un chien mâle bâtard de 2 kg. 900 est anesthésié au chloralose à raison de 0,10 gr. par kilo de poids.

Les excitations initiales du bout périphérique du pneumogastrique au faradique dans les conditions définies ci-dessus donnent les résultats suivants :

Ecartement en cms : 15, réponse zéro.
10, réponse zéro.
5, réponse +.

On plonge alors le bout périphérique du pneumogastrique largement dénudé dans un tube contenant une solution de Sulfate d'Isochondodendrine à raison de 10 mg. par cc.

On l'y laisse 10 minutes et au bout de ce laps de temps, on apprécie à nouveau l'excitabilité du pneumogastrique. On obtient :

Ecartement en cms : 10, réponse zéro.
5, réponse +.

L'expérience est prolongée pendant encore 5 minutes dans le bain de Sulfate d'Isochondodendrine. On relève les résultats suivants :

Ecartement en cms : 10, réponse zéro.
5, réponse +.

(Tracé I B.)

Dans ces conditions, l'action comparative de l'Acétylcholine au taux précédemment défini, donne :

— 0,5 cc. : Forte chute de pression.

On complète l'expérience en pratiquant une injection de 50 mg. de Sulfate d'Isochondodendrine par voie intra-veineuse. Les excitations du pneumogastrique donnent les réponses suivantes :

Ecartement en cms : 5, réponse : réaction.
0, réponse : pas de réaction.

L'Acétylcholine à nouveau essayée à titre d'ultime épreuve, conserve intégralement son action initiale (tracé II B).

Le Sulfate d'Isochondodendrine exerce sur le pneumogastrique une action paralysante élective particulièrement énergique, même pour les faibles doses. Elle entraîne la suppression des effets de l'excitation du parasympathique ou de l'action de l'intermédiaire chimique de cette excitation.

Toutefois, il ne semble pas qu'il s'agisse d'une paralysie proprement dite du nerf, mais plutôt que cette action porte électivement sur l'organe d'aboutissement à innervation parasympathique.

L'inexcitabilité du nerf ne traduit qu'une paralysie apparente.

Les expériences suivantes portant sur les organes d'aboutissement du parasympathique vont nous permettre d'affirmer cette action vagolytique.

Action sur les Irido-moteurs

Chien mâle, adulte, bâtard, pesant 10 kilos. Anesthésie au chloralose à raison de 0 gr. 10 par kilo de poids.

Après résection de l'arcade zygomatique gauche, le nerf optique est découvert.

On isole d'abord un filet que l'excitation électrique montrait iridodilatateur. Ensuite sur le côté externe du nerf une masse est visible. Elle paraît contenir des filets nerveux dont l'excitation globale n'est pas suivie d'effet.

Dans cette masse se trouvait l'artère ophtalmique, constatation faite seulement en fin d'expérience, en la sectionnant.

On isole un filet nerveux de trajet très court et paraissant provenir d'une masse ganglionnaire. L'excitation électrique de ce filet donne un rétrécissement de faible amplitude (D : 5 mm.), vu l'état préalable de la pupille, mais assez net.

Le nerf excité est un filet postganglionnaire : le nerf ciliaire court.

On injecte alors à l'animal 150 mg. de Sulfate d'Isochondodendrine, soit 15 mg. par kilo.

Dix minutes après l'injection, il ne s'est produit aucune modification du diamètre pupillaire ni du côté opéré,

ni de l'autre côté. D'autre part, l'excitation du nerf ciliaire court, isolé précédemment, conserve sensiblement son action.

On peut conclure de cet essai que le produit à la dose utilisée n'agit que faiblement sur les irido-constricteurs.

Action sur la contractilité vésicale

Un chien femelle, bâtard, âgé de un an, pesant 10 kilos, est anesthésié au chloralose par voie intraveineuse à raison de 0 gr. 10 par kilo de poids.

On pratique une incision médiane de la paroi abdominale de façon à réaliser une exposition de la vessie.

Sur le côté droit, un peu en avant de l'abouchement de l'uretère, on trouve un amas nerveux dans lequel on dissèque deux filets dans leur portion immédiatement contiguë à la vessie.

D'autre part, on dissèque un nerf dirigé longitudinalement et appliqué sur les muscles vertébraux. Ce nerf se termine en bas dans le plexus nerveux dont deux branches terminales ont déjà été disséquées et remontent vers le haut jusqu'à un amas ganglionnaire situé près de l'artère coeliaque. Il s'agit du nerf hypogastrique.

L'excitation électrique de ces trois nerfs, pratiquée dans la continuité, provoque une forte contraction vésicale.

On injecte alors 10 mg. par kilo de poids, de sulfate d'isochondrodendrine.

Dix minutes plus tard, l'excitation nerveuse montre une diminution d'ensemble de l'excitabilité, toutefois beaucoup plus marquée pour le nerf hypogastrique que pour les nerfs terminaux.

La contractilité vésicale, témoin de l'activité du filet postganglionnaire hypogastrique, subit une diminution d'ensemble nette sous l'influence du Sulfate d'Isochondrodendrine.

Action sur l'utérus isolé de cobaye
Etude de la contraction provoquée
par le Tartrate d'Ergotamine

L'utérus est prélevé chez un cobaye jeune de 200 gr. n'ayant pas eu de petits.

L'animal est sacrifié par décapitation ; on dissèque et on prélève les cornes qu'on sectionne. On noue un fil à chaque extrémité.

Immersion dans la cuve-laboratoire de l'appareil rempli de liquide de Ringer-Locke.

Un fil est attaché à un point fixe et l'autre attelé à un myographe horizontal, disposition la plus sensible.

On fait passer un courant d'oxygène, afin d'assurer la respiration de l'organe et il est constaté qu'il n'existe pas de contractions spontanées.

Le Tartrate d'Ergotamine utilisé est le « Gynergène ».

La cuve de l'appareil a pour capacité 100 cc. ; par conséquent un milligramme du produit représente une dilution de 10^{-5} .

Les résultats obtenus avec les divers produits sont consignés de façon synoptique, comme suit :

Ergotamine : 1 mg. *Contraction utérine* : 0.

(plus 1 mg.), soit 2 mg. *Contraction énergétique*.

On arrête l'expérience et on pratique un lavage abondant. Le milieu liquide de la cuve est alors exempt d'ergotamine.

On recommence en injectant successivement :

Sulfate d'Isochondrodendrine : 1 mg. *Ergotamine* : 2 mg.
Contraction minime.

L'expérience est reprise en réalisant un nouveau lavage et l'on administre successivement :

Sulfate d'Isochondrodendrine : 5 mg. *Ergotamine* : 2 mg.
Contraction nulle.

Une injection de 1 cc. d'une solution à $1/20^{\circ}$ d'extrait de lobe postérieur d'hypophyse entraîne normalement la contraction utérine (tracé G. 21).

Le Sulfate d'Isochondodendrine a donc manifestement une action périphérique inhibitrice de la contraction utérine.

COMPORTEMENT DU SYSTÈME SYMPATHIQUE

On s'est attaché à définir celui-ci sur les éléments pré-ganglionnaires. Le plexus cervical supérieur fournit à l'excitation électrique une réaction mydriatique suffisamment nette pour apprécier les modifications apportées par un poison de ce système.

En ce qui concerne les éléments postganglionnaires, le splanchnique, par les variations de la pression artérielle qu'entraîne son excitation, permet de même une telle étude.

Action sur le sympathique cervical

Cette épreuve est pratiquée sur un lapin de 2 kg. 600, même adulte, de pelage gris. Anesthésie au Somnifène par voie intraveineuse à raison de 0,40 gr. par kilo de poids.

On découvre le sympathique cervical.

L'excitation au faradique du paquet nerveux permet, en cherchant une réponse pupillo-dilatatrice, d'écarter le dépresseur que l'on risque de confondre avec le sympathique cervical.

Après cette vérification, on note l'écartement de l'induit (engainement) qui donne une réaction mydriatique nette. On obtient une valeur initiale de 15 cm.

On injecte alors 40 mg. de Sulfate d'Isochondodendrine :

On observe après environ 10 minutes une réaction du sympathique inchangée.

Action sur le splanchnique

On utilise un chien femelle bâtard dont le poids est de 3 kg. 700. L'anesthésie se fait au chloralose par voie intraveineuse à raison de 0 gr. 10 par kilo de poids.

La pression artérielle est enregistrée par l'intermédiaire du bout central de la carotide gauche.

Un essai est pratiqué avant l'injection. On découvre et sectionne le splanchnique gauche par voie lombaire. On en excite le bout périphérique.

Il se produit alors une hypertension assez nette d'environ 10 cm.

Injection de 40 mg. de Sulfate d'Isochondodendrine.

Après 10 minutes, le splanchnique est à nouveau excité :

L'action du splanchnique n'est pas altérée : il ne se produit aucune modification de l'hypertension.

Le Sulfate d'Isochondodendrine n'exerce aucune action sur le système sympathique préganglionnaire, postganglionnaire, de même que sur les organes d'aboutissement de ses filets nerveux.

RECHERCHES DES PROPRIÉTÉS ANALGÉSQUES

On s'est servi du test de la douleur provoquée par le rayonnement d'une ampoule électrique dirigé sur les flancs de l'animal (rat).

On mesure :

- 1) l'émission de chaleur, et,
- 2) le délai d'apparition des réactions de l'animal à la douleur.

Dans ces conditions, le Sulfate d'Isochondodendrine ne paraît pas apporter d'augmentation du seuil d'apparition des réactions de défense.

On peut en conclure qu'au moins dans les limites du test utilisé, l'Isochondodendrine ne se comporte pas comme un analgésique périphérique.

Nous n'avons pas pratiqué d'expérimentation sur l'animal, tendant à mettre en évidence un pouvoir analgésique central ; cependant, nous devons signaler ici qu'en trouvant dans nos observations cliniques quelques cas de névrites et névralgies essentielles, dans lesquelles l'administration d'Isochondodendrine a amené la disparition des mani-

festations douloureuses. Ce domaine de la pharmacodynamie du Sulfate d'Isochondrodendrine reste donc inexploré, dans l'état actuel de nos travaux.

*
**

En résumé, on peut conclure de cet essai pharmacodynamique préliminaire que l'Isochondrodendrine :

- 1) est dénuée d'action curarisante proprement dite ;
- 2) agit comme un vagolytique, sa sphère d'influence comportant plus spécialement le muscle lisse de l'utérus ;
- 3) reste sans action directe sur les ganglions sympathiques ;
- 4) n'est ni diurétique, ni analgésique périphérique, ni antipyrétique.

CLINIQUE

Personne, avant Seba, ne s'était préoccupé de savoir si les alcaloïdes du Parreira Brava possèdent quelque action thérapeutique. Gabbe n'avait fait qu'entrevoir les effets vagolytiques de l'Isobebeerine, et, après son travail, qui date déjà de plus de 30 ans, on ne trouve aucune trace d'une tentative quelconque d'emploi de l'Isochondrodendrine, à des fins médicales.

Nous reconnaissons donc à l'auteur brésilien le mérite du précurseur, à partir du moment où il a imaginé que cet alcaloïde, encore mystérieux, pouvait trouver une utilisation justifiée dans le traitement des troubles liés aux spasmes de certains muscles lisses.

Tout naturellement, Seba s'est adressé aux manifestations pathologiques où les témoignages d'une action vagolytique sont les plus faciles à obtenir, parce que la clientèle en est plus abondante et les résultats thérapeutiques plus simples à enregistrer. Seba a étudié l'effet de l'Isochondrodendrine dans la dysménorrhée banale. (Il convient ici de rappeler qu'aux yeux de cet auteur, le mot « dysménorrhée » revêt le sens que lui assignent les cliniciens français, et signifie exactement : « douleurs coïncidant avec le flux menstruel », cependant que le même mot, dans la langue anglo-saxonne, embrasse en général les perturbations du cycle menstruel, avec ou sans phénomène douloureux. Cette mise au point de terminologie était indispensable dans ces lignes avant de pouvoir confronter les observations de l'auteur brésilien avec celles que nous avons faites nous-mêmes).

Nous dirons plus loin ce que furent les constatations cliniques de Seba, utilisant pour la première fois en théra-

peutique le Sulfate d'Isochondrodendrine, en injections et en comprimés, dans le traitement de la dysménorrhée. Nous avons eu la curiosité d'essayer de sortir de ce cadre clinique un peu étroit, et, dans une deuxième étape, de rechercher comment se comporte l'Isochondrodendrine lorsqu'on l'utilise dans certaines manifestations spastiques autres qu'utérines, savoir : les coliques hépatiques, les coliques néphrétiques, les coliques intestinales. Nous avons observé dans ces cas des réactions favorables et cela nous a conduit logiquement à négliger la part qui pouvait revenir à la participation de la musculature lisse dans les processus pathologiques où l'Isochondrodendrine exerce une action bénéfique, et à nous demander, dans une troisième étape, si la drogue pourrait exercer quelque effet sur d'autres symptômes douloureux où seraient en cause des systèmes musculaires ne relevant pas strictement de la vie végétative, et n'obéissant pas systématiquement aux impulsions du vague.

C'est ainsi que nous avons entrepris l'essai de l'Isochondrodendrine dans des myalgies des groupes moteurs, d'origine traumatique ou non. Certaines tentatives en ce domaine ayant été couronnées de succès, nous avons finalement recherché l'action de l'alcaloïde sur des symptômes douloureux relevant, au moins cliniquement, d'une atteinte névritique pure : névralgies et névrites dites essentielles. Là encore, nous avons enregistré des réussites dont l'interprétation sera évoquée ultérieurement.

Ce bagage thérapeutique multiforme de l'Isochondrodendrine peut intriguer, précisément du fait de son caractère polymorphe. Qu'un curarisant amène des sédations dans des manifestations douloureuses où participent les muscles moteurs, voilà qui n'est pas pour surprendre. Or, l'Isochondrodendrine, dans certains cas, donne de tels résultats, et, pourtant, elle n'est pas curarisante. Qu'un vagolytique crée, à doses voulues, le repos physiologique du muscle utérin, ne surprend pas davantage ; mais comment expliquer que ce vagolytique fasse disparaître une névrite cervico-brachiale ou une névralgie du trijumeau ?

Ce préambule n'a d'autre but que d'exprimer clairement notre embarras, au moment d'aborder les différents chapitres de la partie clinique de cet ouvrage. Nous reconnaissons en effet que l'Isochondrodendrine mériterait une

étude pharmacodynamique encore plus complète et plus étendue que celle dont les résultats sont consignés ici.

Ces données idéalement parfaites nous auraient peut-être permis, après avoir exposé nos constatations thérapeutiques, de les asseoir sur des bases de physiologie ne laissant subsister aucun point d'interrogation. Mais tel n'est pas le cas, et, dans l'état actuel des travaux sur l'alcaloïde, le lien logique entre la pharmacodynamie expérimentale et le résultat chez le malade ne s'impose pas toujours.

Aussi, désirons-nous essentiellement présenter les faits cliniques dans leur simplicité, en nous excusant à l'avance du caractère un peu disparate des groupes d'observations favorables que nous avons recueillis.

Nous avons dit que Seba en 1949, avait fait au Brésil le travail « princeps ». Il a rassemblé 38 observations de dysménorrhées du type courant, survenant chez des femmes dont les âges s'échelonnent entre 17 et 32 ans. Le syndrome dysménorrhéique consistait en céphalées, nausées, vertiges et, un peu moins fréquemment, douleurs lombaires et troubles intestinaux. Les malades relevaient de cycles menstruels à peu près normaux, soit 28/4. Cependant, il est certain que nombre d'entre elles s'inscrivaient dans le cadre hyperménorrhéique avec des cycles courts de 20, 22 et 25 jours.

Seba a traité ces malades rarement une seule fois, plus souvent pendant une moyenne de 4 mois consécutifs. Il leur administrait soit 10 mg. par voie intramusculaire, soit 30 à 60 mg. par voie orale. Sur 38 cas, il a obtenu un soulagement complet dans 32 cas, un soulagement partiel dans 4 cas et un échec dans 2 cas. Il a été frappé essentiellement par le caractère durable des sédations obtenues puisque dans 31 cas il n'a pas eu à renouveler le geste thérapeutique au cours de la période menstruelle envisagée, et il conclut prudemment de la façon suivante :

« Ce médicament employé dans les désordres menstruels a un effet rapide sur la douleur, soit en la prévenant, soit en la supprimant. Dans certains cas, son action nous a surpris par l'absence de récidives pendant 4 à 5 menstruations successives postérieures au traitement, indiquant ainsi un effet curatif. Cependant, nous désirons

« maintenir une certaine réserve au sujet de cette action « dans l'attente d'une confirmation ultérieure. »

Notre première préoccupation a été de contrôler les observations de Seba, et c'est chez les dysménorrhéiques que nous avons relevé nos observations initiales. Avant de les citer, nous nous permettons de rappeler quelques données physiologiques modernes à propos de dysménorrhée.

I. — DYSMÉNORRHÉE ET ISOCHONDODENDRINE

Nous ne retiendrons, parlant de dysménorrhée, que les douleurs qui précèdent ou accompagnent les règles, ainsi que les autres troubles subjectifs concomitants.

Prise sous cet angle et si l'on y inclut les douleurs légères, la dysménorrhée est un syndrome d'une grande fréquence. Près de la moitié des citadines souffrent dans les heures qui précèdent l'écoulement menstruel ou celles qui suivent le début (Pierre Mocquot et R. Palmer). D'après Maria Tobler, 16 à 25 % des femmes seulement ont des règles indolores (D.M.W., 6-9-41). Près de 10 % des femmes sont obligées de garder la chambre ou le lit.

Depuis que le travail féminin tend à se généraliser dans l'industrie, il est devenu l'objet de préoccupations de la part des médecins du Travail. Les statistiques du National Health Survey portant sur 83 villes des Etats-Unis, montrent qu'en 1941, l'absentéisme de l'élément féminin a été de 48 % supérieur à celui des hommes du même âge (Roched A. Seba).

Or, sur le nombre total des manquements au travail chez ces femmes, un tiers environ est imputable à la dysménorrhée « primaire », celle qui apparaît dès les premières règles, et deux tiers à la dysménorrhée « secondaire », celle qui s'installe après une période plus ou moins longue de menstruations indolores.

Les douleurs sont d'intensité variable, souvent violentes, ressenties tantôt dans la région lombaire, tantôt dans la région hypogastrique centrale ou latérale, irradiant dans la région vésicale ou rectale. Il n'est pas rare de voir des manifestations générales associées à la crise douloureuse,

traduisant une instabilité du système neuro-végétatif. On constate le plus fréquemment des céphalées, nausées, vertiges, troubles intestinaux, éréthisme cardiovasculaire, avec tachycardie et extrasystoles. Les troubles psychiques sont fréquents : émotivité, angoisse, impulsivité, irritabilité, tristesse, psychasthénie.

Dans la majorité des cas, les troubles apparaissent le premier jour des règles. Dans 20 % des cas, les douleurs se font sentir avant l'apparition de la menstruation et dans environ 12 % des cas, les 2^e et 3^e jours des règles.

Etiologie

a) L'aspect clinique :

La recherche de l'étiologie de la dysménorrhée s'avère des plus difficiles. Plus particulièrement dans la dysménorrhée primaire, on ne peut souvent déceler aucune cause apparente. Ces malades semblent jouir d'une parfaite santé avec des cycles d'ovulation normaux, sans qu'on puisse mettre en évidence aucune perturbation de l'équilibre glandulaire. Même dans les cas favorables, où l'examen de l'appareil génital peut être fait dans de bonnes conditions, quand le toucher vaginal est possible, la cause de la dysménorrhée échappe souvent au plus avisé des cliniciens. D'après Mocquot et R. Palmer dans plus de la moitié des cas de dysménorrhée primaire, l'examen ne permet pas d'affirmer l'existence d'une lésion ou d'une malformation locale (Bulletin Médical, n° 1, 4-1-41).

Pourtant, parmi les causes de dysménorrhée primaire décelables à l'examen, l'une des plus fréquentes est l'hypoplasie génitale. Cette hypoplasie de l'utérus peut être globale, avec une cavité de 4 à 5 cm., ou intéresser seulement le corps qui est en crochet, en hyperantéflexion, en rétroflexion, alors que le col est bien développé, mais souvent conique avec un petit orifice. Les ligaments utéro-sacrés que l'on peut explorer grâce au toucher rectal sont contracturés et douloureux, même en dehors de la phase dysménorrhéique.

D'autre part, les chirurgiens trouvent parfois chez ces malades, lors d'interventions, un certain degré d'ovarite

scléro-kystique ; mais on ne peut l'incriminer à coup sûr comme la cause de la dysménorrhée.

Quant à l'appendicite chronique, sa relation avec les menstruations douloureuses n'est pas vérifiée. Des jeunes filles appendicectomisées sont restées dysménorrhéiques.

L'examen clinique dans la dysménorrhée secondaire est beaucoup plus fructueux ; là, les lésions relèvent le plus souvent d'une infection générale atténuée (Cl. Beclère). Ce peuvent être :

- une cervicite subaiguë ou chronique avec déviation latérale du col, dont l'origine gonococcique est révélée dans 45 % des cas ;
- une sténose cicatricielle due : soit à des traitements intempestifs, soit à des traumatismes obstétricaux ;
- une rétroversion utérine accompagnée ou non de prolapsus de l'un ou des deux ovaires dans le Douglas ;
- une ovarite scléro-kystique ;
- des endométrïomes qui sont une cause assez fréquente de dysménorrhée secondaire grave et progressive.

Les troubles des organes voisins peuvent également favoriser la venue des douleurs menstruelles. Les troubles vésicaux associés doivent faire penser à la plexite sympathique. L'irritation chronique du colon liée à la constipation retentit sur les plexus sympathiques voisins (Kreis).

En définitive, les cas les plus fréquents sont ceux où aucune lésion locale ne peut être décelée.

b) *Le terrain :*

Le terrain joue un rôle primordial. Toutes les lésions ou malformations locales rencontrées chez les femmes atteintes de dysménorrhée tant primaire que secondaire peuvent exister sans dysménorrhée. Inversement et surtout dans les dysménorrhées primaires, il arrive que l'on ne puisse mettre aucune lésion en évidence (P. Mocquot et R. Palmer, Bulletin Médical, 4-1-41).

Deux états constitutionnels se partagent la grande majorité des dysménorrhées :

- 1° L'infantilisme avec hypoplasie génitale ;
- 2° Le terrain asthénique.

Du point de vue neuro-végétatif, il est rare que les femmes atteintes de dysménorrhée présentent un équilibre parfait : ce sont le plus souvent des hyper-ampho-toniques et les manifestations générales associées à la crise douloureuse rendent vraisemblable une poussée hyper-vagotonique lors de la crise.

Du point de vue endocrinien, on note parfois les signes d'un léger déficit thyroïdien (frilosité, lenteur des réactions) ou surrénal (fatigabilité, hypotension artérielle). Novak, Witherspoon ont émis l'hypothèse que l'hypercontractilité utérine dépend d'une défaillance de la sécrétion lutéinique. Dans la dysménorrhée avec hypoplasie, il existe au contraire une insuffisance de sécrétion folliculinique.

c) Le mécanisme de la crise douloureuse :

Les théories les plus diverses ont été avancées à ce propos, chacune s'appuyant sur des constatations cliniques ou des recherches humérales. Nous nous permettons de les rappeler brièvement.

Haman, en 1944, a mis en évidence un abaissement du seuil de perception de la douleur chez des femmes atteintes de dysménorrhée, et il a émis l'hypothèse selon laquelle cet abaissement pouvait aller jusqu'au point où la sensibilité utérine passait les frontières de l'imperceptible pour atteindre le conscient.

Beaucoup plus nombreux sont ceux qui, frappés par le caractère typique de la « colique » utérine, ont mis en cause la motricité du myomètre.

Plusieurs travaux dignes d'intérêt ont été conduits dans le but de mesurer l'amplitude des contractions utérines au cours de la crise dysménorrhéique ; on a mesuré également la pression intra-utérine dans les mêmes conditions. Mais les méthodes de mesure ont fait l'objet de critiques, et Diehl se servant d'artifices médicamenteux pour modifier la contractilité utérine, a conclu qu'il n'y avait

pas de différence d'ordre physique entre les contractions indolores et celles qui ne le sont pas.

Le rôle joué par les hormones génitales dans la genèse de la dysménorrhée a longtemps retenu l'attention. Depuis le travail de Wilson et Kurzrock, on sait qu'à cet égard il faut qu'il y ait eu ovulation et sécrétion de progestérone par le corps jaune pour que la dysménorrhée apparaisse. Cependant, le traitement de la dysménorrhée au moyen de la création de cycles anovulatoires heurte la logique.

Certains, comme Dick et Billig, ont fait remarquer que l'exercice physique, une grossesse antérieure, voire la simple mise en place d'un pessaire, font disparaître les manifestations de dysménorrhée.

En somme et dans la majorité des cas, les auteurs mettaient en cause primitivement ou secondairement soit une hypercontractilité utérine, soit une sensibilité plus grande à la perception douloureuse des contractions de l'organe, celle-ci résultant d'un déséquilibre du terrain général, du terrain local ou du terrain humoral.

Si l'on pénètre dans l'intimité du phénomène, il importe de préciser certains points acquis. On peut admettre, d'abord, avec Leriche et Pfeiffer, que la douleur de la dysménorrhée est une authentique sympathalgie : son caractère diffus, sa distribution irrégulière, ses connections étroites avec le psychisme et l'émotivité, en sont des témoignages. Et l'on sait, à ce propos, l'effet favorable de la section du nerf pré-sacré.

Moir avait rapproché la douleur de la dysménorrhée de celles de l'angine de poitrine et de la claudication intermittente.

On sait depuis les travaux de Lewis qu'au cours de l'ischémie musculaire, des contractions d'amplitude normale peuvent devenir douloureuse du fait de la rétention des métabolites. Cette thèse de l'ischémie utérine a été reprise abondamment et reste d'actualité. Il convient de citer dans ce cadre les travaux de Markee établissant l'existence d'un spasme artériolaire au début de la menstruation. On ne connaît pas l'agent causal de ce spasme, mais il est possible que ce soit la toxine menstruelle décrite par les Smith.

Finalement, si l'on veut retenir les conclusions de Greenblatt, Barfield et Hammond, on est amené à admettre:

- a) que la dysménorrhée est une douleur du type sympathique ;
- b) que cette douleur ressemble à celle de l'angor ;
- c) qu'on retrouve ce type d'algie avec l'ischémie musculaire ;
- d) que le spasme vasculaire a été constaté dans l'endomètre et qu'il existe une instabilité vaso-motrice avant et pendant les règles ;
- e) qu'il peut exister une toxine produite par l'endomètre, laquelle serait responsable de la perturbation vaso-motrice coïncidant avec la menstruation.

Du point de vue thérapeutique, ces considérations nous amènent à envisager sous un angle favorable les méthodes médicamenteuses qui aboutissent à une sédation de l'appareil neuro-végétatif commandant le myomètre et sa vascularisation. Certes, nous ne pouvons nous cacher ce qu'une telle hypothèse conserve d'imprécis. Nous savons également qu'on a soulagé des dysménorrhées en employant non pas des vagolytiques, mais des sympatholytiques.

Action directe sur la musculature utérine ou bien d'abord sur les vaisseaux de ce muscle ? Vagolytique pur ou sympatholytique pur. La question n'est pas résolue et les faits cliniques seuls restent juges.

De toute manière et sur le plan strictement pratique, le traitement symptomatique de la dysménorrhée revêt une importance capitale pour deux raisons au moins :

1° Même en présence d'une étiologie sûre, il faut, avant d'instituer le traitement causal, parer au plus pressé, afin de supprimer ou d'atténuer la douleur et de permettre à la femme de poursuivre ses occupations. C'est l'impératif social et psychologique.

2° Si l'origine reste obscure, et c'est le cas le plus fréquent, le traitement symptomatique est le seul dont dispose le praticien. C'est l'impératif médical et thérapeutique.

Dans l'une et l'autre alternatives, l'Isochondrodendrine nous a fourni un remarquable pourcentage de succès.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1 (Docteur GRANJON)

Mlle Violette A..., 25 ans. Dysménorrhée primaire.

Antécédents génitaux : réglée à 11 ans et demi. Cycle de 28 jours. Durée 5 à 6 jours.

La dysménorrhée est apparue dès les premières règles. La douleur survient le premier jour de la menstruation dès le début de l'écoulement; elle dure 24 à 48 heures, entraîne des nausées, de violentes coliques abdominales et nécessite l'alitement.

Examen gynécologique : utérus petit, de type infantile, en antéversion. Ovaires non perçus, culs de-sac souples. Spéculum : col normal.

Traitement. — Echec des traitements antérieurs, symptomatiques et endocriniens.

Traitement par l'Isendryl (1).

— Lors du premier cycle, injection intramusculaire de 1 ampoule toutes les 8 heures, peu de résultat, mais la première injection a été faite tardivement après début des douleurs.

Au cours du deuxième cycle les doses ont été doublées : 2 ampoules dans la même seringue en injection intramusculaire, toutes les 6 heures : amélioration nette de la dysménorrhée.

La malade elle-même s'exprime ainsi : « Au point de vue douleurs, celles-ci sont très atténuées, mais par contre je me sens terriblement fatiguée pendant 2 jours ; je souffre des reins et peux difficilement me redresser ».

Malgré ce résultat partiel, la malade a redemandé des ampoules.

OBSERVATION N° 2 (Docteur GRANJON)

Mme Gisèle A..., 22 ans. Dysménorrhée secondaire.

Antécédents génitaux : réglée à 17 ans et demi. Cycle de 28 jours. Durée 6 jours.

(1) Le Sulfate d'Isochondrodendrine dont nous nous sommes servie est préparé par l'Institut de Sérothérapie Hémopoïétique (Laboratoires Roussel) sous l'appellation « d'Isendryl ».

Pendant plusieurs années, les règles très régulières ne sont accompagnées d'aucune douleur.

Dysménorrhée depuis avril 1950, survenant le premier jour au moment de l'écoulement menstruel. La douleur siège plutôt à droite; elle dure 24 heures environ. Les règles sont peu abondantes, avec de petits caillots et s'accompagnant de nausées, de vomissements. L'importance des phénomènes douloureux nécessite l'alitement. Avant les règles, pas de modification des seins, pas de gonflement abdominal.

Examen gynécologique : utérus en antéversion, de taille normale. Annexes non perçues, col normal. Orifice punctiforme. Glaire cervicale peu abondante le 13^e jour.

Traitement par l'Isendryl : 4 injections intramusculaires à 6 heures d'intervalle ; mais la première injection faite tardivement. Grosse amélioration après la deuxième injection seulement.

OBSERVATION N° 3 (Docteur GRANJON)

Mme Denise S..., 25 ans. Dysménorrhée primaire.

Antécédents génitaux : réglée à 12 ans et demi. Cycle de 28 jours. Durée 5 jours.

Examen gynécologique : petit utérus en antéversion. Spéculum : col légèrement érosif.

Traitement antérieur de la dysménorrhée par « Benzo-gynoestyl » au début du cycle, le 5^e, 7^e et 9^e jour. Disparition totale des douleurs avec un cycle de 21 jours.

Après arrêt du traitement par le « Benzo-gynoestyl », reprise d'une menstruation très douloureuse.

Essai de traitement par l'Isendryl : légère amélioration au bout de 6 heures.

La malade n'a pas renouvelé les injections intramusculaires d'Isendryl.

OBSERVATION N° 4 (Docteur GRANJON)

Mme Rosine L..., 26 ans. Dysménorrhée primaire.

Antécédents génitaux : réglée à 12 ans. Cycle irrégulier jusqu'à 20 ans. Depuis l'âge de 20 ans, cycle régulier 28 jours. Durée 5 à 6 jours. Douleurs dès le début de l'écoulement, nécessitant l'interruption du travail et l'alitement.

Traitement antérieur : « Flaxédil » qui donnait une amélioration nette.

Traitement par l'Isendryl : résultat affirmé par lettre dont voici le contenu : « Les plus grandes douleurs ont été rapidement atténuées,

sans qu'aucun phénomène de nausée ou de somnolence n'intervienne. Je n'ai jamais été obligée de me coucher et j'ai pu mener une vie normale. Je crois qu'il sera possible ainsi d'éviter ce cauchemar périodique ».

OBSERVATION N° 5 (Docteur GRANJON)

Mme Solange M..., 19 ans. Dysménorrhée secondaire.

Antécédents génitaux : réglée à 14 ans, régulièrement et sans douleurs jusqu'à l'âge de 17 ans. Depuis cette date, cycle 30 jours, très régulier. Durée 8 jours. Assez abondantes les 4 premiers jours. Douleur survenant au moment de l'écoulement durant 4 jours, nécessitant l'alitement, s'accompagnant de nausées, sans vomissements.

Examen gynécologique : utérus en antéversion. Col normal. Glairer cervicale claire et très abondante.

Pas de traitement antérieur de la dysménorrhée.

Traitement par l'Isendryl : premier cycle : 3 ampoules seulement, légère amélioration.

Deuxième cycle : amélioration nette 1 heure après la première injection. Reprise des douleurs au bout de 10 heures. Nouvelle injection : grosse amélioration qui persiste jusqu'à la fin de la menstruation grâce à deux nouvelles ampoules d'Isendryl.

Aucune réaction générale à ce cycle.

OBSERVATION N° 6 (Docteur GRANJON)

Mme Gisèle T..., 26 ans. Dysménorrhée secondaire.

Antécédents génitaux : réglée à 12 ans. Cycle non douloureux et régulier jusqu'à l'âge de 24 ans.

Dysménorrhée apparue sans cause apparente à cet âge. Cycle de 30 jours. Durée 4 à 5 jours. La douleur débute un jour avant l'écoulement, persiste la première journée sous forme de coliques accompagnées de vomissements, de crises nerveuses nécessitant l'alitement.

Examen gynécologique : utérus en rétroversion, fixé et douloureux à toute tentative de mobilisation. Annexes non perçues.

Traitement par l'Isendryl : une injection intramusculaire de 0 gr. 013 calme la malade 24 heures.

OBSERVATION N° 7 (Docteur GRANJON)

Mme Odette F..., 30 ans. Dysménorrhée primaire.

Antécédents génitaux : réglée à 13 ans, irrégulièrement au début et douloureusement. Arrêt des règles à l'âge de 19 ans, pendant

6 mois. Depuis la reprise du fonctionnement menstruel, les douleurs ont persisté, le cycle est de 25 jours et dure 5 jours.

Examen gynécologique : utérus de taille normale, en rétroversion, col normal, glaire cervicale claire. Dans le cul-de-sac gauche, présence d'une masse annexielle, rénitente, faisant porter le diagnostic de kyste de l'ovaire.

Traitement par l'Isendryl : premier cycle : soulagement complet pendant la première journée, après une injection de 0,013 mg., mais réapparition des douleurs le lendemain.

Deuxième cycle : aucune amélioration (avec une seule injection).

Hystérogaphic : utérus en rétroversion déporté à droite, normalement injecté. La trompe droite n'est pas visible. La trompe gauche est injectée de bout en bout. Le Diodone n'est pas visible dans la cavité péritonéale et ne permet pas de voir les contours de la masse annexielle.

Intervention le 21-11-50 : incision de Pfannenstiel.

Annexes droites : normales.

Annexes gauches : kyste hématique de l'ovaire gauche collé à l'utérus, au péritoine postérieur du Douglas et à l'anse sigmoïde.

Au cours du décollement, rupture de la poche, issue d'un sang noirâtre sépia. Libération des adhérences ovaro-sigmoïdiennes. Ablation de l'ovaire et de la trompe gauche. Paroi 3 plans.

Examen histologique : coloration hématoxyne-éosine. Ovaire scléreux et kystique contenant quelques éléments glandulaires d'origine endométriale.

Depuis l'intervention, règles normales, non douloureuses.

Conclusion : l'Isendryl a donné une amélioration passagère au cours du premier cycle, aucune amélioration au cours du deuxième. Il existait une masse annexielle : endométriose de l'ovaire, expliquant ainsi l'échec du traitement antispasmodique.

OBSERVATION N° 8 (Docteur GRANJON)

Mme Simone T..., 23 ans. Dysménorrhée primaire.

Antécédents génitaux : réglée à 16 ans. Cycle de 26 jours. Durée 3 jours. Dysménorrhée primaire. La douleur survient 2 heures après le début de l'écoulement, est très violente, nécessite l'alitement. Elle dure 12 heures.

Examen gynécologique : utérus en antéversion, normal, pas de masse annexielle, col normal.

Premier traitement de la dysménorrhée par « Benzo-gynoestryls », au début du cycle. Cycle réduit à 21 jours et sans aucune douleur pendant 5 mois.

Traitement par l'Isendryl en injections intramusculaires dès le début des douleurs. Amélioration très nette évitant l'alitement et suppression totale des douleurs.

OBSERVATION N° 10 (Docteur GRANJON)

Mme Marie R..., 25 ans. Dysménorrhée secondaire.

Antécédents génitaux : réglée à 15 ans et demi. Dysménorrhée secondaire apparue à l'âge de 22 ans. Métrite du col traitée par électrocoagulation. Cycle 28-4. Dysménorrhée durant 36 heures.

Examen gynécologique : légère exocervicite persistante. Utérus en antéversion. Annexes non perçues.

Pas de traitement antérieur.

Traitement par l'Isendryl pendant 4 cycles. 3 injections intramusculaires, renouvelées toutes les 8 heures. Amélioration nette sans toutefois une cessation complète des douleurs. Pas d'alitement et travail possible.

OBSERVATION N° 11 (Docteur GRANJON)

Mlle Gisèle W..., 18 ans. Dysménorrhée primaire.

Antécédents génitaux : réglée à 14 ans. Cycle 28-4. Douleurs dès le début de l'écoulement. Alitement un jour. Nausées sans vomissements.

Examen gynécologique : hymen intact. T.R. : petit utérus infantile en antéversion. Annexes non perçues.

Pas de traitement antérieur.

Traitement par l'Isendryl pendant 3 cycles.

Une injection intramusculaire dès le début des douleurs, renouvelée toutes les 8 heures. 4 injections par cycle. Suppression complète des douleurs.

OBSERVATION N° 12 (Docteur GRANJON)

Mlle Ernestine H..., 21 ans. Dysménorrhée primaire.

Antécédents génitaux : réglée à 13 ans et demi. Cycle 27-5. Dysménorrhée légère de 13 à 18 ans ; nettement accentuée depuis l'âge de 18 ans, nécessitant l'alitement pendant 2 jours. Douleurs violentes avec nausées et vomissements.

Examen gynécologique : utérus en antéversion, col normal. Annexes non perçues.

Traitement à l'Isendryl depuis 5 cycles. Amélioration nette, évitant l'alitement. 2 ampoules en injection intramusculaire dès le début des douleurs, puis une ampoule toutes les 8 heures. 6 ampoules par cycle.

OBSERVATION N° 13 (Docteur GRANJON)

Mlle Anne-Marie M..., 19 ans. Dysménorrhée secondaire.

Antécédents génitaux : réglée à 15 ans. Cycle de 28 jours. Durée 5 jours, sans aucune douleur.

Oreillons à l'âge de 16 ans et demi. Aménorrhée de 2 mois, puis reprise d'une menstruation régulière. Cycle 27-5, mais dysménorrhée allant en s'accroissant depuis cet âge. Douleurs dès le début de l'écoulement et pendant 36 heures. Dysménorrhée membraneuse, alitement 2 à 3 jours. Douleurs violentes dans le ventre et dans les reins, nausées, pas de vomissements.

Traitements antérieurs : Algocratine, Papavérine, Trasentine.

Essai de traitement par l'Isendryl :

Premier cycle : 3 injections intramusculaires toutes les 8 heures, légère amélioration des douleurs, mais insuffisante au dire de la patiente.

Deuxième cycle : 6 injections intramusculaires, la première de 2 ampoules, puis les suivantes toutes les 4 heures. Amélioration plus nette qu'au premier cycle, mais coliques douloureuses persistantes et douleurs lombaires assez marquées.

La malade a pourtant redemandé des ampoules pour le prochain cycle.

OBSERVATION N° 14 (Docteur CHAZEL)

Mme C..., 20 ans. Dysménorrhée secondaire.

Présente des règles douloureuses depuis les deux derniers mois. Pas de grossesse, mariée depuis 7 mois. Présente par ailleurs une constipation opiniâtre traitée et améliorée par l'huile de paraffine et les antispasmodiques.

A l'examen, le 13 novembre : utérus normal en bonne position. Col : légère exocervicite de la lèvre inférieure. Trompe gauche perceptible, augmentée de volume, douloureuse. Les urines sont claires : pas de pus.

On prescrit l'Isendryl pour les prochaines règles. Le 28 novembre, apparition de la menstruation à 18 heures avec douleurs vives irradiant depuis la région sus-pubienne vers les régions inguinales droite et gauche.

On procède à une injection d'Isendryl. La malade très rapidement calmée, n'éprouve plus ensuite aucune douleur jusqu'au 3 décembre, jour où la menstruation cesse.

OBSERVATION N° 15 (Docteur CHAZEL)

Mlle P..., 16 ans et demi. Dysménorrhée secondaire.

Réglée la première fois à 10 ans et demi. Les règles n'étaient pas

douloureuses et survenaient chaque mois avec deux ou trois jours de retard.

A partir de 14 ans, les règles deviennent douloureuses, elles sont douloureuses les 4 premiers jours et durent 6 à 7 jours. A présenté de petits troubles fonctionnels du foie pendant l'hiver 49-50.

A fait à peu près toutes les maladies infantiles (rougeole, scarlatine, rubéole, varicelle, oreillons et plusieurs otites). A l'examen par le toucher rectal, on sent un col petit et un utérus infantile.

Isendryl le 5 décembre, à l'apparition des menstruations. Amélioration très nette, les règles surviennent normalement, sans douleur. La jeune fille n'est pas obligée de s'aliter.

OBSERVATION N° 16 (Docteur MAMOT)

Mme S..., 35 ans. Dysménorrhée primaire essentielle.

Présente depuis 3 ans une dysménorrhée douloureuse. Douleurs assez vives deux ou trois jours avant les règles et pendant les règles qui durent 8 jours. On essaie de petites doses de « Stérandryl » (résultats peu nets), puis petites doses de « corps jaune » avant les règles. Résultat peu satisfaisant.

On met la malade à l'Isendryl, trois injections avant les règles. La malade ne souffre plus.

Même résultat le mois suivant.

OBSERVATION N° 17 (Docteur MAMOT)

Mme K..., 28 ans. Dysménorrhée secondaire (probablement ovarite sclérokystique).

Les ovaires sont un peu gros et sensibles. On essaie le « Stérandryl », le « Lutogyl », puis l'Isendryl.

Résultats très satisfaisants depuis trois mois.

OBSERVATION N° 18 (Docteur BLUMENFELD)

Mme Marguerite G..., 23 ans. Dysménorrhée primaire.

Le docteur Blumenfeld a été appelé auprès de cette malade qui venait d'être transportée chez elle du lieu de son travail et qui se trouvait en pleine crise.

Une injection d'Isendryl la calme complètement au point qu'elle peut reprendre son travail le lendemain.

OBSERVATION N° 19 (Docteur DANIEL)

Mme Geneviève A..., 35 ans. Dysménorrhée secondaire.

Dysménorrhée survenue il y a 2 ans, après une fausse couche.

Les douleurs très fortes accompagnées de coliques intestinales et de débâcles diarrhéiques, empêchaient la malade de travailler pendant toute la durée des règles.

Une ampoule d'Isendryl injectée avant l'apparition des règles, a empêché l'apparition des douleurs dysménorrhéiques et de toute la symptomatologie qui les accompagnait pendant la période des règles qui a suivi cette application. Bien que l'injection d'Isendryl n'ai pas été répétée, les douleurs ne sont pas revenues aux deux cycles suivants.

OBSERVATION N° 20 (Docteur CHAZEL)

Mme Suzanne C..., 48 ans. Dysménorrhée primaire.

Réglée depuis l'âge de 12 ans. Depuis cette époque, ressent à chaque période menstruelle des douleurs qui viennent avant l'écoulement sanguin et qui s'atténuent à partir du moment où le flux menstruel est établi. Mariée à 20 ans. Première grossesse. Accouchement normal à terme.

Retour de couches 6 semaines environ après l'accouchement. Les règles reviennent régulièrement tous les 28 à 30 jours, mais ne sont plus douloureuses.

Deuxième grossesse à 24 ans. Accouchement normal à terme. Régularisation du flux menstruel non douloureux. À 30 ans, opérée d'une grossesse extra-utérine droite. À partir de cette époque, les règles redeviennent douloureuses, obligent la malade au repos au lit pendant toute la période de l'écoulement sanguin.

On fait 20 séances de diathermie vaginale qui amènent une amélioration sensible. Puis progressivement les règles redeviennent douloureuses, entraînant des douleurs lombaires et abdominales, avec irradiation le long de la cuisse gauche. À l'examen, utérus légèrement augmenté en volume, en bonne position. Col normal. Les annexes gauches ne sont pas perçues. À chaque période, la malade doit rester alitée, présente des douleurs à tendance synœpale, qui nécessitent l'emploi de sédatifs de plus en plus forts (morphine). Les crises douloureuses s'accompagnent de nausées, de vomissements. On envisage la possibilité d'une intervention pour calmer les douleurs menstruelles. En juillet, la malade est prise brutalement au début de sa menstruation des douleurs habituelles.

Une injection d'Isendryl est aussitôt pratiquée. 15 minutes après la piqûre, les douleurs ont à peu près complètement disparu et la malade peut se rendre le soir même à un dîner...

OBSERVATION N° 21 (Docteur BERNARD-BRUCKER)

Mme Suzanne D..., 32 ans. Dysménorrhée secondaire.

Dans ce cas de dysménorrhée très douloureuse, dans lequel le produit administré le mois dernier — Isendryl — (avant l'apparition des

règles), n'a donné qu'un résultat médiocre ; ce mois-ci, prescrit des l'apparition des règles, a produit une cessation immédiate des douleurs.

OBSERVATION N° 22 (Docteur HANOTTE)

Mlle Madeleine G..., 22 ans. Dysménorrhée secondaire.

Dysménorrhée très douloureuse. Injection d'Isendryl 10 heures après l'apparition des douleurs qui, sans disparaître complètement, devinrent parfaitement tolérables au point que la malade ne jugea pas nécessaire une deuxième injection.

OBSERVATION N° 23 (Docteur VENTRILLARD)

Mme Cécile F..., 36 ans. Dysménorrhée primaire.

Souffre depuis l'âge de 17 ans de dysménorrhée très douloureuse, débutant quelques jours avant les règles, cessant la veille et reprenant ensuite pendant 2 jours. Une ampoule d'Isendryl administrée le premier jour des règles a fait cesser les douleurs définitivement, 25 minutes après l'injection.

OBSERVATION N° 24 (Docteur BERNARD-BRUCKER)

Mme Juliette V..., 31 ans. Dysménorrhée.

Douleurs généralement très vives débutant avant les règles et se poursuivant durant toute la période des règles (4 à 5 jours). Cette fois-ci les douleurs ont débuté un jour avant les règles et comme d'habitude, très fortes.

Traitement : 3 dragées d'Isendryl à 10 minutes d'intervalle. Les douleurs se sont atténuées pour disparaître complètement le lendemain, sans recourir à de nouvelles prises de médicaments.

OBSERVATION N° 25 (Docteur GRANJON)

Mme T..., 26 ans. Dysménorrhée secondaire.

Dysménorrhée apparue à l'âge de 20 ans. Cycle de 30 jours. Durée 4 jours. Douleurs apparaissant la première journée et se prolongeant les trois premiers jours de l'écoulement. Utérus en rétroversion fixée, douloureux à toute tentative de mobilisation. Sédation par une injection d'Isendryl. La malade reprend le cours de ses occupations.

OBSERVATION N° 26 (Docteur MAMOU)

Mme W..., 25 ans. Dysménorrhée secondaire.

Rien à l'examen, règles normales très douloureuses dès l'installation de l'écoulement.

Traitement à l'Isendryl par voie buccale, légère amélioration, puis par injections (2 injections) très nette amélioration.

OBSERVATION N° 27 (Docteur THIERRY)

Mme Marguerite B..., 25 ans. Dysménorrhée primaire.

Dysménorrhée depuis la puberté (16 ans). Douleurs pelviennes précédant les règles, les accompagnant et leur succédant. De plus, douleurs du 14^e jour.

Antécédents héréditaires : alcoolisme et épilepsie.

Antécédents personnels : dyspepsie ayant justifié une appendicectomie puis une laparotomie médiane sans découverte d'une cause objective. Psychisme infantile.

L'Isendryl a été administré à raison d'une injection quotidienne :

a) Pendant les règles, les douleurs ont été calmées, mais de façon transitoire ;

b) Dans l'intermenstruum : aucun résultat.

II. — AUTRES SPASMES DES MUSCLES LISSES ET ISOCHONDODENDRINE

On traitera dans ce chapitre de quelques observations de manifestations douloureuses liées au spasme de la musculature lisse de certains organes. Nous avons, en effet, essayé l'Isochondodendrine dans les tranchées utérines du post-partum, dans un cas de coliques utérines avant grossesse tubaire opérée, dans l'hypertonie vésiculaire, dans une rétention d'urine post-opératoire, dans un syndrome occlusif post-opératoire, ainsi que dans l'angine de poitrine typique et dans les coliques néphrétiques.

Dans tous les cas, nous avons eu la bonne fortune d'enregistrer des sédations dont le caractère rapide, complet et, le plus souvent, durable exclut la simple coïncidence et conduit logiquement à admettre que c'est bien l'alcaloïde qui a levé le spasme et fait disparaître les symptômes douloureux.

En dernière heure, nous faisons entrer dans ce chapitre quelques cas d'asthme bronchique où l'Isochondodendrine a agi de manière exceptionnellement favorable. Les asthmes en cause revêtaient un type clinique sévère, du fait de leur ancienneté, de la répétition des crises et de l'impuissance où l'on se trouvait de s'en rendre maître malgré la mise en œuvre de l'abondante gamme des médications anti-asthmiques usuelles.

L'explication d'un tel effet thérapeutique s'exerçant sur ces divers organes doit être recherchée d'une manière univoque dans le comportement de l'alcaloïde vis-à-vis du système neuro-végétatif, et l'on est enclin, plus particulièrement à propos de ces observations, à classer catégoriquement l'Isochondodendrine parmi les modérateurs du vague. Pourtant, chez les malades ainsi soulagés, les signes habituels de la vagolyse, qui sont ceux d'une libération du

système sympathique, n'ont pu être décelés ; il n'y a eu aucun phénomène vasomoteur notable, aucune modification tensionnelle, aucun changement du rythme cardiaque.

On pourrait être tenté de mettre en cause un relai ganglionnaire sur le trajet qui mène des centres supérieurs influencés par la drogue jusqu'aux synapses des organes végétatifs, mais l'expérimentation sur l'animal, on l'a vu, nous a fait éliminer ce mode d'action de l'alcaloïde. Force donc nous est de renoncer à fournir une explication pharmacodynamique qui satisfasse l'esprit et de nous borner à rapporter ce que nous avons constaté.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 28 (Docteur DUMERRY)

Mlle Geneviève S..., 27 ans. Crise inter-menstruelle.

Souffre depuis 3 ans et demi de douleurs extrêmement violentes le 14^e jour du cycle, traduisant une réaction péritonéale de l'ovulation, ainsi que des règles douloureuses l'obligeant à garder le lit.

Subit il y a un an une intervention consistant en la résection du nerf pré-sacré, la libération des adhérences péri-utérines et l'hystéropexie. Depuis, amélioration de la dysménorrhée, mais aucun changement dans la symptomatologie douloureuse coïncidant avec l'ovulation.

Traitement : 2 dragées d'Isendryl prises au début de la crise douloureuse ont fait cesser celle-ci immédiatement, sans retour pendant le cycle.

OBSERVATION N° 29 (Docteur LEPAGE)

Mme M..., 32 ans. Tranchées d'involution.

Accouchement le 30 mars. V° Pare. Au quatrième accouchement, tranchées violentes.

Cinquième accouchement. Accouchement à 23 h. 55. Début des tranchées vers 5 heures. Douleurs vives à type de colique de quelques minutes avec intervalles de l'ordre d'une demi-heure, durant toute la journée.

Traitement : Injection d'Isendryl vers 7 heures du soir. Douleurs

calmées immédiatement pendant 2 heures environ. Douleurs moins violentes, mais de durée égale.

Les douleurs augmentent d'intensité petit à petit pendant 48 heures. Celles-ci sont moins violentes et moins fréquentes qu'à la suite des accouchements antérieurs. Les douleurs durent encore 24 heures, moins intenses.

OBSERVATION N° 30 (Docteur LEPAGE)

Mme S..., 28 ans. Tranchée d'involution.

Accouchement de 31 mars. 1^o par.

Une fausse-couche.

Accouchement à 5 h. 35. Début des tranchées vers 6 h. 30, douleurs durant 2 à 3 minutes à une demi-heure d'intervalle.

Traitement : Injection d'Isendryl à 11 heures. Quelques douleurs subsistent, puis elles diminuent d'intensité et augmentent d'intervalle. Vers 21 heures, les douleurs sont plus violentes, elles deviennent petit à petit plus intenses et plus fréquentes. Vers 23 heures, un comprimé d'Aspirine et un suppositoire : nuit calme (suppositoire d'Isendryl).

Le lendemain matin, nouveau suppositoire d'Isendryl, les douleurs se calment et disparaissent complètement.

OBSERVATION N° 31 (Docteur DANIEL)

Mme V..., 38 ans.

Présente après ablation d'un kyste ovarien de la dyspnée avec ténésme vésical.

Mictions normales après une injection d'Isendryl.

OBSERVATION N° 32 (Docteur THIERRY)

Mme Paulette L..., 48 ans. Rétention d'urines.

Epithélioma du corps utérin : hystérectomie totale le 23-2-51. Le lendemain, rétention aiguë d'urines : injection d'une ampoule d'Isendryl : émission 10 minutes après de 250 cc. d'urines. Le surlendemain, reprise de la rétention après deux mictions normales : injection d'une ampoule d'Isendryl : quelques minutes après, émission de 200 cc. d'urines. Suites simples.

En conclusion : très bon résultat, intéressant parce qu'il permet de préciser l'intervalle entre l'injection et l'effet produit d'une part, et, d'autre part, la durée approximative de l'effet.

OBSERVATION N° 33 (Docteur ZARAKOVITCH)

Mme T..., 37 ans. Douleurs pelviennes, névralgies occipitales non liées aux règles.

En mars 1950, fait une fausse-couche d'un mois. Hospitalisée pour curetage, présente depuis une leucorrhée rosée durant les 15 jours qui suivent les règles. A l'examen, légère annexite gauche avec utérus normal et col intact, très légèrement dilaté. Cette leucorrhée s'arrête après un traitement local, mais depuis un mois, présente des douleurs dans la région occipitale et la région hypogastrique dont elle souffre d'une façon presque permanente et qui n'ont, par conséquent, aucun rapport avec les règles qui sont normales.

Après la première injection d'Isendryl, la malade ne souffre plus. Reçoit une deuxième injection 48 heures après, une troisième, puis une quatrième à 48 heures d'intervalle. Les douleurs disparaissent complètement.

OBSERVATION N° 34 (Docteur LANGER)

Mlle J..., 24 ans.

Présente une colite spasmodique liée à la présence d'adhérences péritonéales extrêmement douloureuses. Cet état est accentué par l'hostilité de la malade à l'examen.

Traitement : Injection d'Isendryl, 2 ampoules à une demi-heure d'intervalle, par voie intramusculaire.

L'état hyperesthésique, ainsi que la pseudocontracture abdominale s'atténuent.

La malade signale que ses règles, ordinairement très douloureuses, sont survenues au cours du traitement sans les troubles habituels. En est très surprise et dit spontanément que « l'Isendryl pourrait être la cause de cette amélioration ».

OBSERVATION N° 35 (Docteur THIERRY)

Mme Ginette A..., 26 ans. Grossesse extra-utérine.

Retard de règles de 15 jours ; métrorragies de sang noir ; réactions de grossesse positive. Intervention décidée pour le 8-2-51. La veille, douleurs à type de colique extrêmement douloureuse sans signe d'hémorragie interne survenant par crises de plus en plus rapprochées.

Injection d'une ampoule d'Isendryl : disparition immédiate des douleurs.

Le 8-2-51, salpingectomie gauche. Suites simples.

OBSERVATION N° 36 (Docteur THIERRY)

Mme Laurence P..., 58 ans. Hypertonie biliaire.

Coliques hépatiques depuis août 1950.

Antécédents : fièvre typhoïde.

Radio : vésicule exclue.

L'intervention ne montre pas de calcul, mais une vésicule se

vidant mal. Etant donné le mauvais état général, on se contente d'une cholécystostomie.

Ultérieurement, la manométrie montre une pression résiduelle de 28 cm. d'eau ; la radio ne montre pas d'obstacle. Les tentatives de fermeture entraînent une reprise des coliques.

Le traitement (une seule injection d'Isendryl), les fait cesser. Finalement, la fistule biliaire est tarie depuis le 30-3-51, la malade n'a plus eu de crise ayant nécessité un traitement.

En conclusion : bon résultat : 3 injections d'Isendryl ont fait rapidement céder les trois crises de colique hépatique. L'avenir dira si la médication a amélioré l'hypertonie vésiculaire.

OBSERVATION N° 37 (Docteur THIERRY)

Mme Jeanne R..., 47 ans. Occlusion post-opératoire.

Se plaint depuis juin 1950 de dysménorrhée, depuis novembre 1950, de douleurs pelviennes continues avec paroxysme à type de torsion, de métrorragie et de pollakiurie.

Antécédents : rien à signaler.

A l'examen : masse latéro-utérine droite de la taille d'un pamplemousse. Le 30-1-51, castration bilatérale ; ex. histologique : cancer de l'ovaire.

Les suites opératoires furent troublées par un iléus post-opératoire : vomissements, ballonnement, survenus le troisième jour sans fièvre.

Traitement : Isendryl, une injection à la 6^e heure des troubles, répétée à la 7^e heure : quelques minutes après la deuxième injection, les douleurs disparaissent et le transit reprend son cours normal.

En conclusion : bon résultat.

OBSERVATION N° 38 (Docteur MULLER)

Mme C..., 29 ans. Coliques néphrétiques avec légère ptose rénale et surinfection.

Crises douloureuses très vives dans la région lombaire droite, irradiant dans l'uretère et la jambe. Vomissements, température à 38°.

Les crises apparaissent tous les quarts-d'heure et durent quelques minutes, arrachant des cris à la malade.

On institue un traitement symptomatique. Les crises disparaissent avec deux suppositoires d'Isendryl, donnés à une demi-heure d'inter-valle.

OBSERVATION N° 39 (Docteur VERNES)

Mme Anna C..., 64 ans. Asthme.

Asthme depuis 8 ans. Depuis le 15 avril 1951, elle présente des crises continuelles que rien n'a pu calmer et elle est en état d'asphyxie permanente. Elle est plus essoufflée dès qu'elle se couche, dès qu'elle

s'endort. Crise calmée par l'expectoration. Coryza spasmodique associé aux crises. Spasmes digestifs avec troubles digestifs permanents : aéro-colie, constipation, ballonnement. Grande nervosité. Tension artérielle 10/5.

A l'auscultation, ronchus nombreux dans les deux champs pulmonaires.

La malade vit en permanence avec des inhalations de « Dyspné-Inhal ».

On supprime immédiatement le « Dyspné-Inhal » qui est remplacé par l'« Emgé Lumière » et le « Pressyl ». Aucun résultat.

Après 3 jours de traitement, une ampoule d'Isendryl, par voie intramusculaire, calme complètement la dyspnée. Toute la journée est excellente, sans aucune crise ; la nuit, avec une seule fumigation, elle a pu dormir 3 heures et demie, ce qui n'était jamais arrivé depuis plusieurs semaines.

Le lendemain, traitement combiné : Désensibilysine, Jaborandi, Calcibronat et une demi-ampoule d'Isendryl. Traitement répété les trois suivants. Depuis ce moment, la malade est débarrassée de la sensation d'étouffement et circule sans gêne respiratoire.

OBSERVATION N° 40 (Docteur VERNES)

M. Auguste C..., 43 ans. Asthme.

Présente de l'asthme depuis l'âge de 25 ans. C'est un asthme compliqué avec une toux quinteuse qui provoque des crises de dyspnée calmées par les expectorations. Thorax déformé, dos rond. Murmure vésiculaire diminué aux sommets et sibilances dans les deux champs pulmonaires.

Le premier jour, une ampoule d'Isendryl associée à 1/4 cc. de Désensibilysine et 1 cc. de vaccin C.C.B. intra-dermique. Le lendemain se sent bien toute la journée (le malade dort le jour par profession), mais encore essoufflé la nuit. On refait une injection d'Isendryl et 1/2 cc. de Désensibilysine : le jour même, la journée est excellente ; la nuit, l'état est considérablement amélioré.

OBSERVATION N° 41 (Service Médical de la Gare Saint-Lazaire)

M. Pierre B..., 30 ans. Asthme.

Vient consulter pour une dyspnée d'effort et de décubitus.

Antécédents : les premiers accès remontent à l'âge de 3 ans. On note, en outre, une rhinorrhée spasmodique. Aujourd'hui les accès sont à prédominance nocturne, mais peuvent être déclenchés aussi par l'effort.

A l'examen : râles sibilants dans les deux champs pulmonaires.

Tension artérielle : 14/8.

Cut. réaction : positive.

Image radioscopique : normale.

Numération : 7 éosinophiles.

Traitement : Pendant 8 jours une injection quotidienne d'Isendryl, qui amène la sédation complète des crises, les autres traitements n'ayant apporté qu'une amélioration temporaire.

OBSERVATION N° 42 (Service Médical de la Gare Saint-Lazare)

M. Jean D..., 27 ans. Asthme.

Venant consulter pour des crises de dyspnée de décubitus et d'effort.

Antécédents : depuis l'enfance il a présenté des crises d'asthme alternant avec des accès de rhinorrhée spasmodique. A l'examen : râles sibilants dans les deux champs pulmonaires.

Eosinophiles dans les crachats.

14 % dans la formule sanguine.

Cuti-réaction positive.

Tension artérielle : 15/9.

Traitement : L'Isendryl remplace la théophylline qui était associée à un traitement soufré.

L'Isendryl est prescrit sous forme de suppositoires employés matin et soir pendant 10 jours.

Le malade a pu reprendre son service normal.

OBSERVATION N° 43 (Service Médical de la Gare Saint-Lazare)

M. Henri M..., 58 ans. Asthme.

Le malade vient consulter pour des crises d'asthme d'apparition récente, précédées depuis 8 ans par une dyspnée d'effort.

A l'examen : il s'agit d'un sujet pléthorique.

Tension artérielle : 15/8.

Cœur normal.

Electrocardiogramme normal.

Râles disséminés dans les deux champs pulmonaires.

Radiographie pulmonaire normale.

Eosinophilie sanguine à 5 %.

Il s'agit donc d'un asthme tardif survenu à la cinquantaine.

Traitement : l'Isendryl en injection intramusculaire associé au « Stérandryl » et au régime a apporté une très nette amélioration, sans guérison toutefois.

III. — AUTRES ESSAIS CLINIQUES DE L'ISOCHONDODENDRINE

Sous cette rubrique disparate, nous classerons quelques observations qui ne peuvent prendre place dans aucun des chapitres précédents. Si elles sont peu nombreuses, parce que nées seulement de la curiosité des expérimentateurs, elles revêtent à nos yeux un attrait plus particulier du fait même qu'on ne saurait y mettre en cause une réponse typiquement neuro-végétative à l'alcaloïde.

Nous avons constaté, au Laboratoire, que l'Isochondodendrine ne possède pas les propriétés d'un analgésique périphérique, mais nous n'avions pu explorer complètement son comportement éventuel comme analgésique central. Aussi, nous fiant au seul empirisme, avons-nous tenté de faire un examen préliminaire de cette importante question en utilisant l'Isochondodendrine dans le traitement symptomatique de syndromes douloureux où ni la musculature lisse, ni l'appareil nerveux végétatif, n'avaient part, et qui affectaient la distribution nerveuse motrice. Dans des cas de névralgies, certaines affectant le territoire du tri-jumeau, d'autres les branches cervico-brachiales, l'effet sédatif a été spectaculaire. Un autre malade atteint de contractures douloureuses du trapèze et des scalènes, avec irradiation névritique brachiale, à la suite d'une élongation musculaire, a été guéri par la seule Isochondodendrine dans des conditions de rapidité qui nous ont surpris.

Quelles hypothèses pouvons-nous, non pas retenir, mais simplement envisager pour expliquer de tels faits ? Un modérateur de la tendance vagale n'agit pas, pour autant que l'on sache, sur le muscle strié non plus que sur les branches et rameaux des nerfs moteurs volontaires. L'Isochondodendrine jouirait-elle donc d'un pouvoir plus étendu que celui qu'on accorde aux modérateurs classiques du

tonus neuro-végétatif, et pourrait-elle se comporter comme un facteur de décontraction musculaire ? Il est vrai qu'à doses très élevées chez l'animal, les extraits bruts du *Parreira Brava* développent des effets curarisants. Mais on doit les mettre sur le compte de la présence de la bebeerine, et la préparation utilisée dans les observations résumées ici, était suffisamment pure du point de vue chimique pour que le rôle de ce deuxième alcaloïde, si tant est qu'il en soit resté des traces, soit mis franchement hors de question.

Une fois encore, nous devons réduire notre rôle à relater les résultats que nous avons obtenus chez ces quelques malades, sans pouvoir les interpréter à la lumière d'enseignements pharmacodynamiques démonstratifs.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 44 (Docteur Mamoc)

Mme Marie L., 67 ans. Névralgie faciale.

Souffre depuis 8 jours d'une douleur commençant à l'extrémité interne du sourcil et se propageant en cercle autour de l'œil et dans la région frontale, puis dans toute la moitié gauche de la tête. Douleur extrêmement violente, apparaissant sans cause déclenchante, durant au maximum une demi-heure (œil plus rouge), s'accompagnant de nausées.

Cette névralgie est apparue à la suite d'une amygdalite. La malade a eu des névralgies analogues en 1948 à la suite d'un coryza ayant duré 15 jours.

O.R.L. : Amygdalite, pharyngite fréquente.

Dents : rien à signaler.

Ophthalmo : (au premier épisode en 1948) rien à signaler.

Antécédents : 1930 : ictère catarrhal. 1930, opérée d'une déviation de la cloison du nez (elle ne pouvait plus respirer du côté gauche).

1939 : Ménopause, troubles digestifs, bouffées de chaleur, puis douleurs dans le membre droit inférieur et sciatique droite (traitements : Atophan, Rayons I.R., Novocaïne, sans résultat). Cure à Amélie-les-Bains : nette amélioration.

Examen : œil gauche congestionné (partie gauche de la cornée) sans autre anomalie apparente.

Tension artérielle : 19/12.

On demande l'examen ophtalmologique et la radiographie du crâne.

Traitement : Isendryl, première injection le 27-9-50, diminution quasi-immédiate de la douleur, puis disparition complète 48 heures après. Deuxième injection le 29-9-50, les douleurs n'ont pas reparu. On conseille à la malade de continuer le traitement avec des dragées d'Isendryl, à raison de 3 par jour.

OBSERVATION N° 45 (Docteur MAMOU)

Mme Jeanne R..., 44 ans. Névralgie cervico-brachiale.

Souffre depuis deux mois de névralgie cervico-brachiale gauche avec irradiation dans tout le bras gauche. On retrouve les points de Valleix sur le territoire radial, s'accompagne d'acroparesthésie.

Traitement : Injection intramusculaire d'Isendryl, grand soulagement puis quasi-disparition des douleurs (48 heures après). Les radiographies de la colonne vertébrale et des épaules sont normales.

OBSERVATION N° 46 (Docteur MULLER)

M. Jean B..., 60 ans. Fracture des côtes et luxation acromioclaviculaire.

Fracture non réduite confirmée par la radio, nombreux ostéophytes constituant un véritable ostéome sous la clavicule. Raideur de l'épaule avec phénomène paresthésique au niveau de la main et douleurs nocturnes empêchant le sommeil. A été traité par radiothérapie et physiothérapie sans grand succès.

A reçu en tout 10 suppositoires d'Isendryl, à raison de deux par jour. Nette amélioration des douleurs nocturnes, disparition des fourmillements dans la main. L'épaule reste douloureuse.

OBSERVATION N° 47 (Docteur MULLER)

Mme V..., 63 ans. Fracture du col chirurgical, avec luxation de l'humérus droit et névrite cervico-brachiale.

Raideur de l'épaule et troubles sympathiques au niveau de la main avec sensation de fourmillement. Impossibilité de saisir un objet. Sensation du bracelet à hauteur variable au niveau de l'avant-bras.

Deux suppositoires d'Isendryl par jour, pendant 8 jours ; amélioration très nette. Elle peut maintenant tenir une aiguille. Les fourmillements ont nettement diminué et la sensation du bracelet est devenue intermittente.

OBSERVATION N° 48 (Docteur DUMERRY)

M. Vincent M..., 68 ans. Emphysème.

Emphysémateux avec grosse dyspnée d'efforts, troubles subjectifs d'irritation laryngée et d'instabilité générale.

Après la deuxième injection d'Isendryl, il y eut disparition des

troubles subjectifs : angoisse, irritation laryngée, toux. Cette amélioration persiste malgré l'arrêt du traitement après 10 ampoules à raison d'une par jour.

OBSERVATION N° 49 (Docteur LENORMAND)

M. Victor R..., 39 ans. Migraine essentielle.

Migraineux habituel chez qui les accès durent 24 heures, au début d'une crise ayant commencé à 6 heures du matin.

Traitement : On injecte à 11 heures, 13 mg. d'Isendryl. L'atténuation de la douleur est immédiate, les symptômes ont complètement disparu à 18 heures.

Une nouvelle crise survenue 10 jours après est enrayée aussi efficacement de la même façon que la première.

OBSERVATION N° 50 (Docteur Ch. LAURIAT)

M. Michel R..., 31 ans. Elongation musculaire avec névrite.

Le malade, sans passé pathologique, et très robuste, participe à des compétitions athlétiques. Il y a 2 mois, au cours d'un effort d'extension des bras (« plongeon » de gardien de but de hand-ball) a ressenti une vive douleur dans la région cervico-scapulaire droite. A dû abandonner depuis son activité sportive. Traité pour un « torticolis » par des divers procédés physiothérapiques, sans résultat. Depuis 15 jours, la douleur, surtout vive la nuit, lors des mouvements et jusqu'alors bien localisée, s'étend vers l'épaule, le bras, l'avant-bras et irradie dans la main. Pour s'endormir, le malade a recours aux hypnotiques. Une série de roentgenthérapie n'apporte pas de soulagement.

À l'examen, les mouvements latéraux de la tête sont douloureux à droite. Flexion et extension indolores. L'élévation du bras est limitée. La pression réveille des points douloureux : au bord supérieur du trapèze, dans la fosse sus-épineuse et bicipital supérieur.

Administrés en 2 jours 40 mgrs de sulfate d'Isochondrodendrine ou Isendryl, amènent la disparition complète des symptômes sans rechute. En 24 heures, le malade a retrouvé le sommeil. Il reprend huit jours après, sans incident, son activité sportive.

COMMENTAIRE SUR LES ESSAIS CLINIQUES

L'expérimentation thérapeutique que nous avons rapportée dans cette Thèse porte sur un total de 77 malades. Nous n'avons retenu que 50 observations, exposées dans les 3 chapitres précédents. Ces observations sont de dimensions inégales parce qu'elles ont été relevées dans des conditions d'exercice médical très différentes ; tantôt — et c'est le cas le plus rare — en milieu hospitalier, tantôt en clientèle privée, le plus souvent en consultation hospitalière ou de dispensaire.

Il est difficile de dresser l'observation détaillée de malades auxquels le consultant ne peut accorder qu'un temps limité, sans le secours d'auxiliaires habilités à faire un bilan clinique complet. D'autre part, nombre d'éléments, en particulier anamnétiques, auraient inutilement alourdi ces textes. C'est pourquoi certaines de nos observations sont réduites aux informations strictement indispensables à l'établissement d'un jugement d'ordre thérapeutique.

Du fait même des conditions de l'expérimentation, 27 malades n'ont pu être consignés dans ce travail. Il s'agissait de consultants épisodiques chez lesquels le comportement de la drogue n'a pu être étudié comme il eût fallu.

Ces données préliminaires expliquent que nous n'ayons pas fait mention d'échecs au sens entier du terme. Il est possible, en effet, que parmi les malades qui se sont dérobés à une consultation ultérieure se trouvent ceux ou celles auxquels le Sulfate d'Isochondrodendrine prescrit n'avait apporté aucun soulagement. Il est possible tout aussi bien que ces malades, satisfaits, n'aient pas songé à nous le faire savoir. Nous devons donc abandonner l'idée de dresser une statistique de succès hiérarchisés et d'échecs.

Sur le plan clinique pur, nous notons que les expéri-

mentateurs ont tous été frappés par la rapidité d'action de l'alcaloïde et par l'excellence des sédations symptomatiques qu'il procure. Il est vrai que dans la plupart des cas il s'agissait d'épisodes douloureux où l'élément algique se trouve lié à une manifestation spasmodique dont le caractère fondamental est de rester éphémère. Cependant, dans quelques cas (observations n^{os} 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 48, 50) on avait affaire à des troubles chroniques d'installation plus ou moins ancienne : il a fallu d'ailleurs administrer l'Isochondodendrine d'une manière répétée pour atteindre la guérison apparente.

Pour conclure :

a) Nous considérons l'Isochondodendrine comme une médication des symptômes douloureux liés aux spasmes viscéraux, et lui assignons une place de choix dans le traitement de la dysménorrhée banale, des tranchées du post-partum, des coliques hépatiques, néphrétiques et intestinales.

b) Nous tenons pour encourageants les premiers effets observés dans l'asthme bronchique, et souhaitons qu'une expérience beaucoup plus large que la nôtre apporte la clarté sur les limites de l'utilisation de l'Isochondodendrine chez ces malades.

c) Quant aux manifestations douloureuses ne relevant pas d'un spasme de la musculature lisse, telles que nous avons pu en rapporter un petit nombre dans notre 3^e chapitre, nous n'osons émettre à leur propos aucune hypothèse, ni former d'espairs démesurés. Là, plus encore, il est indispensable d'accumuler des essais tant sur l'animal que sur le malade, avant de dégager une opinion.

*
* *

Du point de vue pratique, nous désirons préciser certains points. Le Sulfate d'Isochondodendrine a été employé presque toujours sous forme d'une solution aqueuse, injectée par voie sous-cutanée ou intramusculaire. La dose de

13 mg. par ampoule est suffisante. Nous avons été amenés à constater, non sans curiosité, que si l'on emploie la dose à peine inférieure de 10 mg., l'effet thérapeutique diminue dans des proportions très différentes de celles que suggère la proportion arithmétique.

Il arrive que les injections soient douloureuses ; elles le sont alors immédiatement, dès l'introduction du liquide dans les tissus. L'endolorissement dure tout au plus deux heures et disparaît sans séquelle visible. Nous n'avons jamais noté de réactions générales.

L'alcaloïde a été employé plus rarement sous forme de dragées dosées à 30 mg., ainsi que de suppositoires dosés à 30 mg. L'effet thérapeutique dans les cas heureux est aussi satisfaisant, mais il apparaît un peu plus tard, soit 30 minutes, au lieu des 10 minutes habituellement requises pour que débute la sédation après injection.

CONCLUSIONS

1) Nous nous sommes proposé, dans ce travail, d'étudier le comportement thérapeutique, original en France, d'un alcaloïde, l'Isochondodendrine (sous forme de son sulfate) extrait de la plante brésilienne « Parreira Brava » ou « Chondodendron Platyphyllum ».

2) Les applications cliniques de l'alcaloïde sous la forme injectable et per-orale ont été faites dans le domaine habituel des spasmes de la musculature lisse : dysménorrhée, tranchées du post-partum, coliques néphrétiques, coliques hépatiques. Nous les avons élargies en direction des névrites et des névralgies essentielles.

3) Il ressort de nos observations que l'Isochondodendrine se comporte comme un anti-spasmodique extrêmement actif, amenant dans les syndromes en question une sédation spectaculaire et durable de l'élément douloureux lié au spasme.

4) La dose utile est de 13 mg., en injection intramusculaire. Une seule injection suffit dans les 2/3 des cas. Par voie buccale, il faut en moyenne 40 mg.

5) L'étude pharmacologique ne permet pas encore de rendre compte du mécanisme d'action intime de la substance. Cependant, il apparaît que l'Isochondodendrine est vagolytique, mais n'est pas curarisant. Son activité physiologique l'apparente aux dépresseurs du système nerveux central.

6) La marge de tolérance de l'alcaloïde est particulièrement remarquable. Nous n'avons noté aucun incident, sauf quelquefois un endolorissement passager au point d'injection.

7) De par la facilité de son maniement, la constance et la rapidité de son effet anti-spasmodique, le Sulfate d'Isochondodendrine mérite de trouver sa place parmi les thérapeutiques des spasmes viscéraux douloureux, sans préjudice de certains syndromes névritiques et névralgiques où son efficacité paraît réelle si son mode d'action reste encore obscur.

Vu : Le Doyen,
L. BINET

Vu : Le Président de Thèse,
JOANNON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
J. SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

- SCHOLTZ (M.). — Arch. Pharm., 250, 684, 1912.
 FALTIS (V.-F.). — Monatsch. 35, 873, 1912.
 KING (H.). — Journ. Chem. Soc. (part. III), 11472, 1937.
 KING (H.). — Journ. Chem. Soc. (part. V), 937, 1940.
 GABBE (E.). — Arch. Intern. Pharmacodynamie, 24, 327 (1914-1918).
 SEBA (R.-A.). — Revista Brasil. Med., VI-522, 1949.
 MC INTYRE. — « Curare », University Chicago Press, 1947.
 JENMAN et SANDWITH. — Kew bull., 5, 342, 1930.
 POMET. — Histoire générale des Drogues, 1694, p. 69.
 PISO. — « De facultatibus simplicium », p. 4-49, 1648.
 MARGGRAV. — « Historia plantarum », 1-25.
 LINNE. — 1785.
 HANBURY. — « On Parreira Brava », Pharm. Journ., 4, 81 et 102, 1873.
 LEBEAU et COURTOIS. — Traité de Pharmacie Chimique, 1945.
 PERROT. — « Matières premières du règne végétal », Ed. 1943, p. 873.
 DIELS. — « In Engler Pflanzenreich », 4-41, 1910. ..
 KRUKOFF et SMITH. — Bull. Torrey Bot. Club., 64, 401, 1937.
 BOUSSINGAULT et ROULIN. — Ann. de Chim. et de Phys., 39, 29, 1828.
 PELLETIER et CAVENTOU. — Ann. de Chim. et de Phys., 12, 113, 1819.
 BOEHM. — Ark. d. Pharmakol., 235, 660, 1897.
 WINTERSTEINER et DUTCHER. — Science, 97, 467, 1943.
 ORFILA. — « Traité des poisons », Paris 1818.
 HAMAN. — Am. Journ. Obst. Gyn. 47, 686, 1944.
 WILSON et KURZROK. — Endocrinology, 23, 79, 1938.
 DICK, BILLIG et MACY. — Industr. Med., 12, 588, 1943.
 BILLIG. — Arch. Surg., 46, 611, 1943.
 LERICHE. — Chirurgie de la douleur, Paris.
 PFEIFFER. — Physiol. Rev., 574, 1949.
 MOIR. — Proc. Roy. Soc. Med., 29, 950, 1936.
 LEWIS. — Heart, 15, 359, 1929-31.
 MARKEE. — Menstruation and its disorders, Springfield, p. 165, 1950.
 GREENBLATT, BARFIELD, HAMMOND. — Am. J. Obst. Gyn. 61, 565, 1951.
 SMITH (G.) et SMITH (O.). — Menstruation and its disorders, Springfield, p. 187, 207, 1950.
 GRANJON (A.) et BEAU (A.-M.). — Bull. de la Société de Gyn. et Obst., tome 3, 1951.
 MOLDENKE (H.-N.). — « Phytologia », 1, 274, 283, 1938.
 MOLDENKE (H.-N.). — « Additional notes on the Menispermaceae I, in Lilloa », IV. 231, 255, 1940.

